

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
(escafocefalia)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Hinojosa Mena-Bernal

Director

Ramiro Díez Lobato

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO ENDOSCÓPICAMENTE
ASISTIDO DE LA SINOSTOSIS SAGITAL
PRECOZ
(ESCAFOCEFALIA)**

JOSÉ HINOJOSA MENA-BERNAL

Madrid, Diciembre 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**TRATAMIENTO ENDOSCÓPICAMENTE
ASISTIDO DE LA SINOSTOSIS SAGITAL
PRECOZ
(ESCAFOCEFALIA)**

Director de la Tesis: Dr. D. Ramiro Díez Lobato

Autor: D. José Hinojosa Mena-Bernal

Madrid, Diciembre 2014

A mis padres

Agradecimientos:

Al Dr. D. Ramiro Díez Lobato, Director de esta Tesis, por su apoyo y estímulo. Durante muchos años ejemplo profesional, sin su acertada revisión crítica ésta Tesis no habría visto la luz.

A los Dres. D. Agustín Gómez de la Cámara y D. F. Javier de la Cruz Bértolo por su inestimable ayuda en el planteamiento teórico de ésta tesis y la interpretación de sus resultados.

Al Dr. David Lora por su colaboración constante en el tratamiento estadístico de los datos.

A Dña. Maria del Carmen Ortega Torres, por el análisis de los datos sobre el coste de los episodios de ingreso de nuestros pacientes.

A mis compañeros de la Unidad de Neurocirugía Pediátrica y de Cirugía Maxilofacial Infantil (Unidad de Cirugía Craneofacial) por su disponibilidad y crítica valoración de los resultados quirúrgicos en nuestros pacientes.

Finamente al Dr. Javier Esparza Rodríguez de Trujillo, maestro, mentor y amigo: su acicate fue el germen de esta tesis; su figura, tutor y espejo.

Todos ellos, con su ayuda inestimable y desinteresada, han hecho posible este trabajo.

*“Monstra, ostenta, portenta appellantur,
quoniam mostrant, ostendunt, portendunt
et praedicunt”*

De divinatione, Cicerón

“Men’s heads are by no means all like to one another, nor are the sutures of the heads of all men constructed in the same form. Thus, whoever has a prominence in the anterior part of the head...in him the sutures of the head take the form of a Greek letter tau, T...But whoever has a prominence of the head both before and behind, in him the sutures resemble the Greek letter eta, H”

Hipocrates de Cos

*“Solo un pedazo de carne, porque no tienen alma...”
(reflexiones sobre los “changelings”)
Martin Luther, c. 1532*

“Satan exchanges the right children with the changelings and monsters, so that the people will be plagued”

R. Virchow, 1851

“The physiognomy of idiots and imbeciles announce their lack of intelligence”

LC Roch, 1833

“Is it sufficient glory to don a white apron and swing a carbolized knife and is therein a sufficient indication to let daylight into a deformed cranium and on top of a hopelessly defective brain, and to proclaim success because the victim consented not to die of the assault? Such rash feats of indiscriminate surgery, if continued, moreover in the presence of fourteen deaths in thirty-three cases, are stains on your hands and sins on your souls.

No ocean of soap and water will cleanse those hands, no power of corrosive sublimate will disinfect the souls.”

A. Jacobi, 1893

“Today, as cranial surgery, thanks to antiseptic practice, has become a real benignity: can't we conceive a liberating operation that will permit the brain to take at least partially, its natural expansion?”

A. Gueniot, 1889

“A surgeon, however, should not be willing to assume the duties of an executioner,”

Da Costa, 1900

“There has been a high mortality in these operations, and though death cannot be lamented, the surgeon is not a barbarian to execute the helpless.”

H. Cushing. Surgery of the Head, 1908

“Time, that important element which should be taken into consideration in estimating the results of linear craniotomy”

Morselli, 1893



Pericles (495-429 a.C), por Fidias

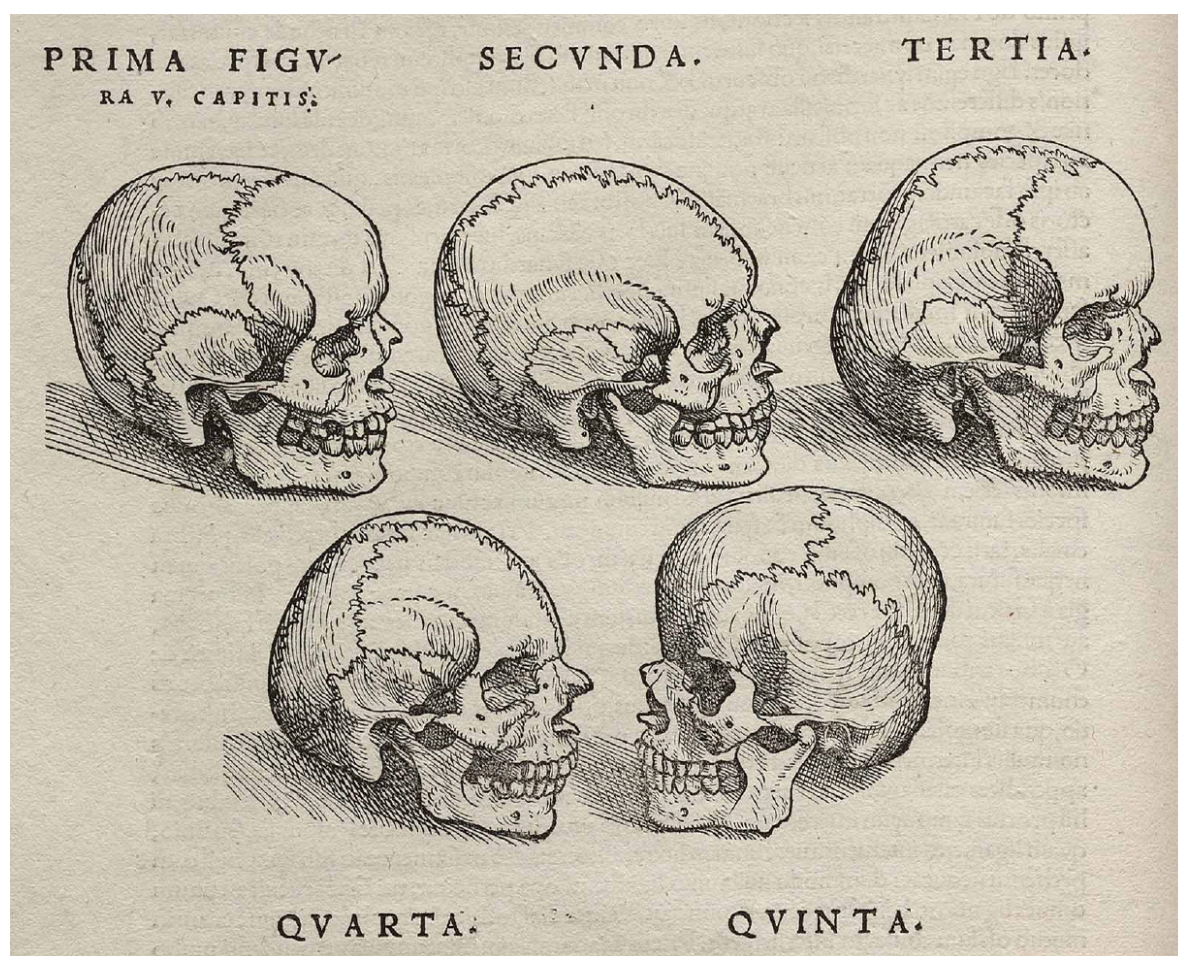
ABREVIATURAS

AP	Antero-posterior
BMP	Bone Morphogenetic Protein (proteína morfogenética ósea)
CMBD	Conjunto Mínimo de Datos Básicos
FGF	Fibroblast Growing Factor (factor de crecimiento fibroblástico)
FGFR	Fibroblast Growing Factor Receptor (receptor del factor de crecimiento fibroblástico)
<i>FGFR1</i>	Fibroblast Growing Factor Receptor type I (receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 1)
<i>FGFR2</i>	Fibroblast Growing Factor Receptor type II (receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 2)
<i>FGFR3</i>	Fibroblast Growing Factor Receptor type III (receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3)
GEA	Gastroenteritis aguda
Hb	Hemoglobina
Hcto	Hematocrito
IC	Índice cefálico
IP	Interparietal
PA	Posteroanterior
PDGFR	Platelet derived growth factor receptor
PIC	Presión intracraneal
\$	Dólares americanos
SERMAS	Servicio Madrileño de Salud
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
TA	Tensión arterial
TC	Tomografía computerizada
TGF	Transforming growth factor (factor transformador de crecimiento)
<i>TGF-β</i>	Transforming growth factor type β (factor transformador de crecimiento tipo β)
TVP	Trombosis venosa profunda

INDICE

RESUMEN	13
SUMMARY	20
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	28
1.2 RECUERDO HISTÓRICO DE LA CIRUGÍA DE LAS CRANEOSINOSTOSIS	33
1.3 EMBRIOLOGÍA DEL CRÁNEO	37
1.4 ANOMALÍAS DEL DESARROLLO SUTURARIO	50
1.5 CONCEPTO Y REVISIÓN DE LAS CRANEOSINOSTOSIS	53
a. Definiciones	53
b. Biología de las suturas	54
c. Patología de las suturas	61
d. Mecanismos moleculares	67
e. Análisis genético de las craneosinostosis no sindrómicas	79
1.6 LA ESCAFOCEFALIA	84
1.7 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA DE SUTURECTOMÍA ENDOSCÓPICAMENTE ASISTIDA	89

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	92
3. PACIENTES Y MÉTODOS	96
4. RESULTADOS	113
5. DISCUSIÓN	165
6. CONCLUSIONES	217
7. BIBLIOGRAFÍA	219
8. ANEXOS	261



De Humani Corporis Fabrica. Andrea Vesalius, 1543

RESUMEN

La sinostosis sagital precoz o *escafocefalia* es la forma más frecuente de craneosinostosis. Se produce por el cierre prematuro de la sutura sagital lo que da lugar a un cráneo alargado en su diámetro anteroposterior. El término escafocefalia fue acuñado por Baer en 1860, y significa cabeza en forma de quilla o bote (gr. σκαφος, barco), lo que describe a la perfección las deformidades presentes en estos pacientes: una cabeza alargada en su diámetro anteroposterior, con estrechamiento del diámetro biparietal y abombamientos compensadores frontales y occipitales.

Su incidencia se calcula en torno a uno de cada 2000 a 3000 recién nacidos vivos con una proporción de 3,5 a 1 entre varones y mujeres. Aproximadamente el 72 % de los casos son de tipo esporádico aunque se ha observado agregación familiar en un 6% de los pacientes afectados. Se acepta que la causa de las craneosinostosis simples es multifactorial, con un origen heterogéneo desde el punto de vista etiológico y distintos procesos fisiopatológicos que pueden confluir en su desarrollo. Se postula que las craneosinostosis no sindrómicas tienen un componente genético, con interacciones entre genes y factores ambientales que aún no se conocen en su totalidad. Junto a factores mecánicos (como la restricción del movimiento fetal, compresiones por gestaciones múltiples, anomalías anatómicas uterinas...), se reconocen causas relacionadas con trastornos en la hidrodinámica del LCR (mielomeningocele, derivaciones ventriculoperitoneales en el tratamiento de la hidrocefalia), teratógenos o malformaciones del SNC que limitan la expansión de las vesículas telencefálicas (holoprosencefalia, microcefalia...). Sin embargo en la actualidad se acepta también una profunda base genética en la aparición de las craneosinostosis simples o no sindrómicas. Genes como los de *Msx2*,

FGFR1, *FGFR2* y *FGFR3* se expresan ampliamente en el cráneo fetal antes de que las suturas y los huesos de la bóveda estén formados. En contraste con las teorías biomecánicas, la presencia de éstos factores autónomos sería la responsable de la morfogénesis de las suturas. En las craneosinosis simples se han identificado alteraciones moleculares en sustancias como los FGF o los TGF- β , que en condiciones normales actúan como señales que mantienen patentes las suturas. Asimismo se han descrito numerosas anomalías en determinados genes que codifican los *homeobox* que contienen los factores de transcripción *MSX-2*, *TWIST* y *FGFR1*, -2 y -3.

En condiciones normales el cierre de las suturas craneales se produce de forma sincronizada en el periodo postnatal, permitiendo que el cráneo alcance su tamaño normal. El cierre prematuro de la sutura produciría una deformidad y por tanto una alteración de los diámetros de la bóveda y base craneales que conduciría a una anomalía en la relación continente (cráneo)-contenido (cerebro). La deformidad inducida sobre éste último implicaría hipotéticamente un aumento de la presión intracraneal. En la escafocefalia, a la constricción del volumen cerebral debería añadirse el efecto de la congestión e hipertensión venosa producida como consecuencia del enclaustramiento típico del seno longitudinal superior dentro de la sutura sinostótica sagital.

En nuestro medio se acepta que la escafocefalia debe operarse precozmente para conseguir una adecuada expansión del volumen craneal y evitar el riesgo de la compresión cerebral que produce el cierre prematuro de la sutura sagital. Si bien todos los autores están de acuerdo en que el tratamiento de las craneosinosis debe ser quirúrgico, la indicación del momento más adecuado para llevarlo a cabo sigue siendo motivo de debate. Existen dos corrientes fundamentales: aquella que aboga por un tratamiento precoz en los primeros meses de vida y la que recomienda tratar tardíamente, hacia el final del primer año de vida.

El objetivo de la cirugía precoz, sería permitir una expansión craneal temprana que minimizara los efectos de la *craneoestenosis*. Numerosos estudios muestran un mejor desarrollo neurocognitivo tras la expansión craneal, que es más evidente en las subescalas referentes a desarrollo motor y manipulación fina, indicando el efecto beneficioso de la cirugía sobre los pacientes con escafocefalia.

Se han descrito numerosas técnicas para la corrección quirúrgica de la escafocefalia. La mayor parte de ellas consisten en la extirpación de la sutura sagital afectada que se completa con diferentes osteotomías encaminadas a la expansión lateral del cráneo y el acortamiento anteroposterior del mismo. Generalmente se llevan a cabo en lactantes mayores de 6 meses, aduciendo un efecto protector de la edad desde el punto de vista anestésico (riesgo hemodinámico y fragilidad fisiológica). Esto obliga a corregir las deformidades secundarias que se van desarrollando en estos pacientes a lo largo del primer año de vida, fundamentalmente los abombamientos frontales y occipitales. Las técnicas quirúrgicas de corrección precoz, como es la *suturectomía endoscópicamente asistida*, persiguen corregir la escafocefalia con procedimientos menos invasivos antes de que aparezcan las deformidades compensadoras.

Esta tesis doctoral presenta un estudio retrospectivo observacional de series de casos, que analiza todos los pacientes con diagnóstico de escafocefalia intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Cirugía Craneofacial del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario 12 de Octubre durante el periodo comprendido entre Enero de 2003 y Diciembre de 2012.

El *objetivo* de ésta tesis es comparar los resultados del tratamiento de la sinostosis sagital precoz (escafocefalia) mediante dos técnicas diferentes: 1) la cirugía convencional (*abierta*), ó calvariectomía estándar, y 2) la suturectomía sagital endoscópicamente asistida

(*endoscopia*). Nuestra *hipótesis* es que la cirugía endoscópicamente asistida (*endoscopia*) obtiene al menos los mismos resultados en la escala de valoración postoperatoria y mejoría del índice cefálico que la cirugía convencional (abierta), con menos complicaciones, menor tiempo de ingreso hospitalario y menor transfusión de productos hemoderivados. El objetivo se verificó mediante el uso de una ESCALA DE VALORACIÓN COSMÉTICA y cuantificando la MEJORÍA en el ÍNDICE CEFÁLICO POSTOPERATORIO.

Como *objetivos secundarios* se plantearon, (1) determinar el *volumen total de sangre transfundido* en función de cada técnica; (2) determinar si existían diferencias entre los *valores mínimos intraoperatorios de [Hb] y [Hcto]*, entre las dos técnicas, y en cuanto a los valores de *[Hb] y [Hcto] al alta*; (3) determinar el *tiempo quirúrgico* en ambas técnicas; (4) comparar las *complicaciones postoperatorias* en ambos casos; (5) determinar el *tiempo de ingreso hospitalario* (número de días de ingreso en UCI y en planta de hospitalización) resultante en ambas técnicas; (6) describir el *perfil económico* tipo en ambas técnicas en cuanto a consumo de recursos; (7) determinar la variabilidad entre cirujanos en términos de *case-volume* (número de pacientes intervenidos por cada uno) y determinar si el volumen de casos operados influía en los resultados de la cirugía endoscópica.

El estudio consta de ciento noventa y seis (196) pacientes intervenidos con diagnóstico de escafocefalia. Cincuenta y dos pacientes (52) se intervinieron mediante una suturectomía endoscópicamente asistida (*técnica endoscópica*), mientras que los restantes ciento cuarenta y cuatro (144) se operaron con una técnica convencional (calvariectomía estándar o *técnica estándar*). De estos, ochenta y seis pacientes (86) corresponden al mismo periodo de estudio (Enero de 2003 a Diciembre de 2012), mientras que los restantes cincuenta y ocho pacientes (58), son niños intervenidos entre 1993 y 2003.

En todos los pacientes de los grupos A (cirugía endoscópica) y B (cirugía abierta) se recogieron y analizaron las siguientes variables: *demográficas* (edad, sexo, provincia de residencia), *clínicas* (peso, índice cefálico, tipo de deformidad), *estancia hospitalaria* (días de estancia total hospitalaria, días de estancia en UCI), *morbilidad* (complicaciones asociadas al proceso aparecidas en los 6 primeros meses), *mortalidad*, y *procedimientos radiológicos diagnósticos* (radiografía, TC craneal). En todos ellos se recogieron además *datos analíticos* (Hb preoperatoria, Hb intraoperatoria, Hb postoperatoria; Hcto preoperatorio, Hcto intraoperatorio, Hcto postoperatorio), *volúmenes transfundidos* de hemoderivados (concentrado de hematíes en cc, plasma en cc) y *tiempo quirúrgico* (tiempo en minutos desde el inicio de la incisión en piel hasta el cierre de la hoja quirúrgica).

La valoración de los resultados se realizó en función de dos variables:

- 1) *Índice cefálico*, estudiado de forma preoperatoria, a los 6 meses de la intervención y a los dos años de la cirugía.
- 2) *Escala de valoración estética* (escala modificada de Whitaker) postoperatoria, aplicada a los 24 meses de la intervención. Ésta escala valora el índice cefálico a los dos años de la intervención, la incidencia de otros índices cefalométricos en el aspecto estético final (índice facial, ángulo fronto-nasal), la persistencia de relieves óseos y/o defectos craneales postquirúrgicos y el grado de satisfacción parental. Los resultados se clasificaron en función de la misma en EXCELENTE, BUENO, REGULAR o MALO.

El análisis univariante de los datos mostró una significación estadística en las variables [*volumen transfundido intraoperatorio*], [*volumen transfundido postoperatorio*], diferencia máxima entre la Hb preoperatoria y la Hb intraoperatoria (*[difHb pre/Hb intraop]*), y diferencia máxima entre el Hcto preoperatorio y el Hcto intraoperatorio (*[difHcto pre/Hcto intraop]*), a favor de la técnica endoscópica.

Existía asimismo una diferencia significativa entre los resultados del índice cefálico postoperatorio (*[IC]*) a los 6 meses y a los 2 años cuando se compara la técnica abierta (serie estándar e histórica) con la endoscópica. Ello indica una superioridad de la técnica endoscópica respecto a la cirugía abierta en cuanto a la corrección de la dolicocefalia característica de la escafocefalia. No sólo el IC postoperatorio a los 2 años era mejor en la cirugía endoscópica, sino que se alcanzaba un grado de corrección superior (*[dif IC 2a-ICpre]*) indicando una técnica más eficaz.

Si analizamos los días de ingreso en UCI y planta, observamos que es significativamente menor en el grupo endoscópico que en el estándar (2 y 6 días por 3 y 9 respectivamente por término medio). La tasa de infección en los pacientes intervenidos por la técnica endoscópica fue del 6%. En el grupo estándar alcanzó el 21,6%. La tasa de complicaciones global en los pacientes intervenidos por la técnica endoscópica fue un 12% menor que en el grupo estándar.

En cuanto a los resultados desde el punto de vista cosmético, se observó una clara ventaja en favor de la técnica endoscópica. Entre los pacientes intervenidos por técnica endoscópica, un 60% obtuvo un resultado excelente, y en un 82% se consideró un resultado excelente o bueno. En el grupo de cirugía abierta estos resultados cayeron a un 35% (“excelente”) y un 78% (“excelente” o “bueno”) respectivamente. Solo un 5,7% de la serie endoscópica obtuvo un resultado “malo” (3 pacientes) por un 10,5% en la serie de cirugía abierta.

El análisis multivariante encontró significación estadística en las variables *[IC 6m]*, *[IC 2 a]*, *[días de ingreso en UCI]*, *[días de ingreso totales]*, *[tiempo quirúrgico]* (97 minutos en la técnica endoscópica por 148 minutos en la técnica abierta de media) y *[volumen transfundido intraoperatorio]*, *[volumen transfundido postoperatorio]*.

Tanto la diferencia entre [Hb] preoperatoria e intratoratoria (*[difHb pre_in]*), como la diferencia entre [Hcto] preoperatorio e intraoperatorio (*[difHcto pre_in]*) mostraron una tendencia favorable en el grupo de edad entre los 4 y 6 meses. Ello podría indicar una mayor “resistencia al sangrado” o reserva volumétrica funcional a esta edad, de carácter fisiológico, y podría señalar la edad ideal para realizar la cirugía endoscópica. Podemos extraer por tanto del estudio las siguientes

CONCLUSIONES:

- 1.- La cirugía endoscópicamente asistida obtiene mejores resultados que la cirugía abierta en la normalización del índice cefálico y en la escala de valoración cosmética postoperatoria modificada.
- 2.- La transfusión de productos hemoderivados es significativamente menor en el caso de la cirugía endoscópica.
- 3.- Los tiempo quirúrgicos y de ingreso se acortan significativamente en la cirugía endoscópica.
- 4.- La cirugía endoscópicamente asistida presenta menor número de complicaciones que la cirugía convencional o abierta.
- 5.- El coste por episodio de ingreso para el tratamiento de la escafocefalia es menor en el caso de la cirugía endoscópicamente asistida que en el caso de la cirugía convencional.

y afirmar por tanto que en pacientes menores de 5 meses con diagnóstico de ESCAFOCEFALIA, la cirugía endoscópicamente asistida es la técnica de elección para la corrección quirúrgica de la sinostosis sagital precoz.

SUMMMARY

Early sagittal synostosis or scaphocephaly is the most common form of craniosynostosis. It is caused by the premature closure of the sagittal suture leading to a skull elongated in the anteroposterior diameter. The term *scaphocephaly* was coined by Baer in 1860, meaning keel-shaped head or boat (gr σκαφος, barco), which perfectly describes the deformities present in these patients: an enlarged head at its anteroposterior diameter, narrowing of biparietal diameter and compensating frontal and occipital bulges.

Its incidence is estimated at around one in 2000-3000 live births with a ratio of 3.5 to 1 between men and women. Approximately 72% of cases are sporadic and familial aggregation was observed in 6% of patients. It is accepted that the etiology of simple craniosynostosis is multifactorial, with a heterogeneous origin from the point of view of pathophysiology and etiology. It has been hypothesized that non-syndromic craniosynostosis have a genetic component, with interactions between genes and environmental factors that are still unknown in its entirety. Along with mechanical factors (such as restriction of fetal movement and compressions, multiple gestations, uterine anatomic abnormalities ...), or related disorders in CSF hydrodynamics (myelomeningocele, ventriculoperitoneal shunts in the treatment of hydrocephalus) other causes like teratogens and CNS malformations limiting the expansion of the telencephalic vesicles (holoprosencephaly, microcephaly ...) can be recognized. But today, a deep genetic basis for the occurrence of the simple (non-syndromic) craniosynostosis is commonly accepted. Genes as *Msx2*, *FGFR1*, *FGFR2* and *FGFR3* are widely expressed in the brain before the sutures and bones of the vault are formed. In contrast to the biomechanical theories, their presence would be autonomous factors responsible for the morphogenesis of the sutures. In simple craniosynotosis molecular abnormalities have been identified in substances such as

FGF or *TGF- β* , which normally act as signals that maintain sutures patents. Numerous alterations in genes encoding homeobox containing transcription factors *MSX-2*, and *FGFR1*, *TWIST*, -2 and -3 have been likewise described.

Normally the closure of cranial sutures occurs synchronously in the postnatal period, allowing the skull to achieve its normal size. Premature suture closure produce a deformity and therefore an alteration of the diameters of the cranial vault and base leading to an abnormality in the relation between continent (skull) and content (brain). The deformity induced on the latter could hypothetically lead to increased intracranial pressure. In scaphocephaly, the effect of venous congestion and hypertension occurring as a result of the typical enclosure of the superior longitudinal sinus into the sagittal synostosis along with the cerebral constriction should be added.

In our environment it is accepted that scaphocephaly must be operated early because of the risk of not achieving adequate development of the cerebral cortex motivated by decreased brain volume that occurs after the early closure of the sagittal suture. Although all authors agree that treatment of craniosynostosis should be surgical, it is still widely debated the best moment to carry it out. There are two main schools: one that calls for early treatment in the first months of life and another one, on the contrary, that recommends treating late towards the end of the first year of life.

The purpose of early surgery, would be to allow early expansion of the skull, thus minimizing the effects of craniosynostosis. Numerous studies show a clear improvement in neurocognitive development after cranial expansion, which is much more evident in the subscales concerning motor development and fine manipulation, indicating the beneficial effect of surgery on patients with scaphocephaly.

Multitude of techniques for surgical correction of scaphocephaly have been described. Most of them consist of the complete removal of the affected sagittal suture together with different osteotomies aimed at the lateral expansion and anteroposterior shortening of the skull. They are usually performed in infants older than 6 months, citing a protective effect of age from the standpoint of anesthesia (hemodynamic compromise and physiological frailty). This requires amendment of compensating deformities that develop in these patients during the first year of life, primarily the frontal and occipital prominences. Surgical techniques for early correction and endoscopically assisted procedures pursue correcting scaphocephaly with less invasive procedures before the secondary deformities appear.

This dissertation presents a retrospective observational case series that analyzes all patients with scaphocephaly diagnosed and surgically treated at the Pediatric Neurosurgical Unit, at Hospital Universitario 12 de Octubre during the period between January 2003 and December 2012.

The main objective of this thesis is to compare the results of the treatment of premature sagittal synostosis (scaphocephaly) using two different techniques: 1) conventional (open) surgery, or standard calvariectomy, and 2) the endoscopically assisted sagittal suturectomy (endoscopy). Its main hypothesis is that endoscopic surgery achieves at least the same results on the scale of postoperative assessment and improvement in cephalic index than conventional surgery, with fewer complications, shorter stay and less transfusion of blood products. Secondary objectives were raised: (1) to compare the cephalic index (CI) at 6 months and two years postoperatively between the two techniques; (2) to compare the amount of blood transfusion in both techniques; (3) to know the difference between the minimum values of Hb and intraoperative hematocrit, and final

value of Hb and Hct between the two techniques; (4) to determine whether endoscopic surgeries were transfused earlier; (5) to determine whether there is a relationship between weight at the time of surgery and the amount of blood transfused; (6) to compare the number of postoperative complications between the two techniques; (7) to compare the days of stay in both techniques (ICU and ward); and (8) to compare the cost per case of both techniques. Variables related to a potential learning curve (like difference in values of [Hb] IntraOp, [Hct] IntraOp, rate of transfusion, complications and hospitalization days between different surgeons) were also studied.

The study consists of one hundred ninety-six (196) patients who underwent the diagnosis of scaphocephaly. Fifty-two patients (52) were operated by an endoscopically assisted suturectomy (*endoscopic*), while remaining one hundred and forty-four (144) were operated with a conventional technique (standard calvariectomy or *open technique*). Of these, eighty-six patients (86) correspond to the same study period (January 2003 to December 2012), while the remaining fifty-eight patients (58), are children treated between 1993 and 2003.

The following variables were collected and analyzed in all patients in groups A (endoscopic surgery) and B (open surgery): demographic (age, sex, place of residence), clinical (weight, cephalic index, type of deformity), hospital stay (days of total hospital stay, length of stay in ICU), morbidity (complications associated with the process appeared in the first 6 months), mortality, and radiological diagnostic procedures (radiography, cranial CT). Analytical data (preoperative Hb, intraoperative Hb, postoperative Hb, preoperative, intraoperative and postoperative Hct), volumes of transfused blood products (packed red blood cells in cc) and surgical time (time in minutes from the beginning of the skin incision to the closure of the surgical chart) were also collected in all of them.

The evaluation of the results was based on two variables:

- 1) cephalic index, studied preoperatively and at 6 months after surgery and two years of surgery.
- 2) Aesthetic evaluation applying a modified scale of Whitaker at 24 months postoperatively. This scale assesses annually the cephalic index, other cephalometric measurements like the facial index or fronto-nasal angle, persistent bony bulges and / or postoperative cranial defects and the degree of parental satisfaction . The results are ranked according to the same in EXCELLENT, GOOD, FAIR or POOR.

Univariate analysis of the data showed a clear significance in favor of the endoscopic technique in the variables: *[volume transfused intraoperatively]*, *[volume transfused postoperatively]*, maximum difference between preoperative and intraoperative Hb Hb (*[difHb pre / IntraOp Hb]*) and maximum difference between the Hct preoperative and intraoperative Hct (*[difHcto pre / Hct IntraOp]*).

There was also a significant difference between the results of postoperative cephalic index (*[CI]*) at 6 months and 2 years when the open technique (standard and historical series) was compared with endoscopy, indicating the superiority of the endoscopy as to the characteristic correction of the dolichocephaly. Not only the postoperative *[CI]* was better in endoscopic surgery, but a higher degree of correction (*[dif IC 2a- ICpre]*) was also reached indicating a more effective technique.

Significantly lower days of ICU and ward admission were noted in the endoscopic group in comparison to the standard (2 and 6 days vs 3 and 9 respectively on average). The infection rate in patients treated by endoscopic technique was 6% . In the standard group it reached 21.6 %. The overall complication rate in patients treated by endoscopic technique was a 12% lower than in the standard group.

As for the results from the cosmetic point of view, a clear statistical significance was observed in favor of the endoscopic technique. Among the patients who underwent endoscopy, 60% obtained “excellent” outcome and in 82% of the total, an “excellent” or “good” result was considered. In the open surgery group these results fell to 35% ("excellent") and 78% ("excellent" or "good") respectively. Only 5.7% of endoscopic series had a "bad" result (3 patients) by 10.5% in the series of open surgery.

Multivariate analysis found statistical significance in the variables *[CI 6m]*, *[CI 2y]*, *[days in ICU]*, *[days of total admission]*, *[operating time]* (97 minutes in the endoscopic technique vs 148 minutes in the open technique on average) and *[volume transfused intraoperatively]* and *[volume transfused postoperatively]*.

Both the difference between preoperative and intraoperative [Hb] (*[difHb pre_in]*), as the difference between preoperative and intraoperative [Hct] (*[difHcto pre_in]*) showed a trend in the 4 to 6 months age group. This could indicate a greater "resistance to bleeding" or functional volumetric reserves at this age and could point the ideal moment for endoscopic surgery.

We could then draw out the next CONCLUSIONS:

1. Endoscopically assisted surgery achieves better results than open surgery in the normalization of cephalic index and postoperative assessment scale.
2. The transfusion of blood products is significantly lower in the case of endoscopic surgery.
3. Surgical time and hospitalization are significantly shortened with endoscopic surgery.
4. Endoscopically assisted surgery has fewer complications than conventional or open surgery.

5. The cost per episode is lower in the case of endoscopically assisted surgery as compared to conventional surgery.

and state therefore that in patients younger than 5 months diagnosed with scaphocephaly, the endoscopically assisted surgery is the technique of choice for early surgical correction of sagittal synostosis.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Una craneosinostosis se origina por la fusión prematura de las suturas de la bóveda y/o de la base del cráneo, lo que da lugar a una serie de deformidades craneales características. Se trata de malformaciones relativamente frecuentes, que afectan en su conjunto aproximadamente a 1 de cada 2000 recién nacidos vivos (197). Las craneosinostosis sindrómicas son clínicamente heterogéneas, con formas clínicas solapadas, y por tanto, en ocasiones, su diagnóstico puede ser complicado. Se han descrito las bases genéticas y moleculares de muchos de éstos síndromes y se aplican diferentes estrategias para su diagnóstico y clasificación. Las craneosinostosis simples o aisladas (no sindrómicas) por el contrario se reconocen con mayor facilidad, y sin embargo su espectro molecular es peor conocido. Es el caso de la *escafocefalia* (gr. *skaphos*, quilla de barco), que se produce por el cierre de una única sutura, la sagital, y que es la craneosinostosis más frecuente.

Las craneosinostosis se conocen desde la antigüedad. La reciente identificación de dos cráneos precolombinos con escafocefalia por sinostosis precoz de la sutura sagital (datadas entre los años 6000 y 250 AC) (199), confirman que las craneosinostosis han acompañado al ser humano desde el principio de los tiempos. El faraón egipcio Tutankamón, y su padre Amenofis IV se representaron con un cráneo dolicocefalo, y se cree que el faraón Akhenatón pudo haber padecido una craneosinostosis (al menos una deformidad craneal con macrocefalia y alargamiento del diámetro anteroposterior) asociada a una posible acromegalia (200, 201). Tanto él, como su esposa Nefertiti, representada habitualmente con una cabeza elongada y estigmas propios de una plagiocefalia anterior (201), podrían haber deformado sus cráneos como signo de distinción político-social. La momia de Nefertiti no se ha encontrado hasta la fecha, por lo que las especulaciones sobre

una posible craneosinostosis siguen siendo una mera suposición. Los antiguos dioses de la buena fortuna y la larga vida en la cultura oriental tradicional, Fukurokuju y Shou Lao se representaban con cabezas abombadas de frente alta y amplia. (323).

Quizá la primera referencia literaria de una craneosinostosis sea la de Tersites, en la *Iliada*, cuyo comportamiento –se opuso al derecho de los nobles aqueos a recibir la totalidad de los despojos de guerra- fue criticado por Homero (*Iliada* II, CCXV). El poeta hace mofa de la actitud errónea (innoble) de Tersites –que podría explicarse por un retraso mental en el contexto de un síndrome craneofacial- con una amarga descripción de sus defectos físicos: “el hombre más horrendo –*aiskistos*- que vieron las murallas de Troya... era bizco y cojo de un pie; sus hombros corcovados se contraían sobre el pecho, y tenía la cabeza puntiaguda y cubierta por rala cabellera. Aborrecíanle por igual Aquiles y Odiseo,...”.

Aunque las primeras descripciones clínicas de una craneosinostosis se remontan a Hipócrates y Galeno (198), éstos no relacionaron las deformidades en los cráneos con las suturas. Se acepta generalmente que la primera referencia histórica de una craneosinostosis se debe a Mestrius Plutarchus (46-127 DC). Plutarco, biógrafo e historiador, describía al hombre de estado ateniense Pericles (495-429 AC) en su obra “*Vidas paralelas*” (196, 197). Según aquel, Agaristes, la madre de Pericles, dio a luz a un hijo “fundamentalmente bello, pero con una cabeza exageradamente alargada...por esta razón –continuaba-, en todas las estatuas se le representa usando un casco, ya que los artistas no deseaban poner en evidencia este defecto”. El famoso busto de Cresilas y Fidias que le representa, dibuja al hombre y político que hizo de Atenas -creadora de la escuela de Grecia- la ciudad-polis más poderosa (Tucídides II, XLI). Este busto de mármol representa a Pericles con casco en actitud meditativa. El leve hipotelorismo y el reducido diámetro latero-lateral son muy

evidentes en esta escultura (211). Pericles no escapó del sarcasmo de los poetas y escritores contemporáneos. Teclédites dejó escrito que “en ocasiones, Pericles se sentaba en la Acrópolis preocupado por los asuntos del estado con su cabeza, donde podrían encontrar acomodo por lo menos 11 camas, agachada por la desmesura de su propio peso”. Európolis ironizaba con un juego de palabras sobre Pericles en el libro *Demi* cuando el protagonista, al preguntar sobre algunos oradores que habían sido capaces de regresar del infierno, aludía a Pericles y exclamaban: “¡Es la *cabeza* -el jefe- del infierno quien nos ha sacado!” (211).

Cornelius Celsus, médico romano que vivió en torno al año 1 de nuestra era describió una serie de cráneos en los que no halló suturas, aunque no hizo referencia a las posibles deformidades asociadas. Oribasius (325-403 DC) observó que las deformidades craneales se asociaban a menudo a defectos del paladar duro y otras anomalías (324). Aproximadamente 1000 años después, Andrea Vesalius describió diferentes deformidades en cráneos asociadas con la ausencia de suturas de la bóveda en el *De Humani Corporis Fabrica* (198).

En el Renacimiento, tanto en la *Fabrica* de Vesalio como en algunos dibujos de Leonardo y Durero o en las publicaciones de della Croce, se pueden distinguir un número considerable de craneosinostosis. Vesalio (198) y della Croce (263) muestran cráneos malformados. Da Vinci y Durero caras y cabezas anormales (206). Hacia el siglo XVI los anatomistas toman en consideración el estudio de las suturas craneales y documentan sus características y sus deformidades, desde el patrón normal de las mismas y distintas configuraciones de cierre prematuro (Hundt) (265) hasta la forma de cráneos que hoy identificaríamos con braquicefalias u oxicefalias (263). Debemos a Dryander las primeras descripciones de craneosinostosis coronales (plagiocefalias) y sagitales (*escafocefalias*) en

sus diferentes formas (264). Las primeras referencias a las suturas craneanas en una publicación americana se encuentran en las obras de Alonso López de Hinojosos y Agustín Farfán, 1578 y 1579, respectivamente, aunque no se mencionan específicamente las malformaciones cráneo-faciales (207, 208, 209, 210).

En Europa, en 1557, Lycosthenes describió el nacimiento de un niño con una deformación craneal característica y malformaciones de manos y pies en lo que podría representar la primera descripción de la historia de un síndrome acrocefalosindactílico (7) probablemente un Pfeiffer o un Apert.

A fines del siglo XVIII se estructura el estudio de las malformaciones en general con el desarrollo de la teratología, dando especial importancia en las necropsias a las malformaciones de los órganos internos, cerebro, contenido torácico y abdominal, genitales y extremidades.

El concepto de que el cierre prematuro de las suturas de la calota puede ser el origen de algunas deformidades craneales parece deberse inicialmente a Stahl e Hyrtl (1). En 1800 Sommerring describe la anatomía de las suturas y postula su papel, no sólo en el crecimiento craneal normal, sino también los efectos de su cierre prematuro en la aparición de las craneosinostosis (3). Es la primera descripción científica de las craneosinostosis y también la primera vez que se postula su impacto en la aparición de un daño cerebral secundario al cierre prematuro de las suturas. Hizo un intento para establecer una teoría etiopatogénica unificadora (mecanicista) en un claro intento de buscar un tratamiento. En la primera mitad del siglo XIX Otto (4) y fundamentalmente Virchow (5) desarrollan el término *craneostenosis* y describen las leyes del crecimiento craneal afirmando que el cierre prematuro de una sutura impide la expansión en dirección perpendicular a la misma, dando lugar a deformidades compensatorias (figs 1. y 2. GRAFICOS). En 1830, Otto (4)

observó sinostosis craneales prematuras tanto en humanos como en animales inferiores, pero no lo consideró una anomalía particular. Atribuyó el origen de la microcefalia bien a un defecto en el parénquima cerebral primario (*microcefalia vera*), o a un cierre prematuro de las suturas. Pensó que la etiología de las *craneoestosis* se podían deber a traumatismos fetales o perinatales (intraparto) y excluyó específicamente la hidrocefalia y las ricketsiosis como causas de la fusión prematura (4). En su extenso trabajo, Otto reconoció que el cierre precoz de una sutura originaba una deformidad craneal que se acompañaba de expansiones compensadores en otros lugares del cráneo. Es precisamente Rudolf Virchow quien poco después, en 1852 (266), desarrolla el término “craneoestosis” e incide en el concepto de que dicha anomalía del crecimiento podía dar lugar a una reducción de la capacidad craneal y por tanto a la aparición de un retraso psicomotor. Posteriormente, el mismo Virchow y Graeffe (14) describen las alteraciones visuales que pueden surgir en los pacientes que sufren un cierre prematuro de las suturas.

En 1856, Minchin (325), un médico escocés, describe dos casos de sinostosis sagital y a lo largo del último cuarto del siglo XIX se suceden las publicaciones de casos de craneosinostosis, entre otras la de Patry (326), que recoge en 1905 75 casos, 58 de la literatura y 17 propios.

En torno a 1900, la craneosinostosis se reconoce como un factor fundamental en las complejas deformidades sindrómicas de los pacientes de Apert y Crouzon (267, 268). En torno a 1937, Sear (267) desarrolla el término “*craneosinostosis*”, en lugar del de “*craneoestosis*”, más acorde con el verdadero proceso patológico subyacente.

Alrededor de los años 50 del siglo pasado, Moss desarrolla una teoría diferente sobre la patogénesis de las craneosinostosis, rechazando las leyes de Virchow. En un intento de unificar todas las craneosinostosis, propuso que es la base del cráneo, y no la bóveda o las

suturas, el lugar inicial de la anomalía, y que la sinostosis precoz de las suturas sería un fenómeno secundario (23, 27, 50). Basaba su teoría en cuatro observaciones principalmente: 1) las suturas estaban patentes a menudo en la cirugía, aún cuando hubiera un alto índice de sospecha de cierre preoperatoriamente; 2) existían alteraciones características en la base del cráneo que coincidían con ciertos patrones de cierre de suturas; 3) la excisión de la sutura afecta no siempre corregía la deformidad craneal; y, (4) embriológicamente el desarrollo de la bóveda tiene lugar en un momento posterior al de la base. Su teoría llevó a algunos cirujanos a intentar complejas técnicas de expansión de la base craneal, que fueron cayendo pronto en el olvido. La teoría de Moss se abandonó definitivamente cuando se confirmó que la sutura era el lugar inicial de las alteraciones en las craneosinostosis y que las anomalías de la base de cráneo eran reversibles tras la extirpación de las suturas (269, 270, 271). Sin embargo, una contribución duradera del trabajo de Moss, la denominada “teoría de la matriz funcional”, es el reconocimiento de que el crecimiento activo del cerebro subyacente dicta el crecimiento pasivo del cráneo a lo largo de las líneas de tensión dural.

1.2 RECUERDO HISTÓRICO DE LA CIRUGÍA DE LAS CRANEOSINOSTOSIS

A pesar del reconocimiento del papel del cierre de las suturas en las craneosinostosis, y de la posibilidad del daño cerebral y la ceguera sobrevenidas (4, 5, 14) desde algún tiempo atrás, no es hasta finales del siglo XIX, con el avance de la cirugía y la anestesia y el convencimiento de los efectos nocivos de las craneosinostosis, cuando se llevan a cabo los primeros intentos por intervenir en estas deformidades. En 1889, Gueniot, durante una reunión de la Academia Francesa de Medicina, declama: “Ya que hoy en día, con el advenimiento de las técnicas de antisepsia, la cirugía craneal se ha convertido en un

procedimiento verdaderamente *benigno*, ¿por qué no desarrollar una técnica quirúrgica de expansión que permita liberar y expandirse al cerebro hasta que alcance su expansión natural?” (330). Odile Lannelongue, un cirujano ortopédico francés, unos meses después realiza por primera vez en París craniectomías lineales bilaterales para el tratamiento de la escafocefalia, y aboga por la liberación (no la extirpación) de la sutura afecta (85). Para diferenciar el procedimiento de las trepanaciones *convencionales*, denomina al procedimiento, craniectomía. El 9 de mayo de 1890, Lannelongue realiza una craniectomía alargada de 9 cm de longitud por 6 mm de anchura sobre el cráneo de Valentine Plossard, una niña microcéfala de 4 años con retraso psicomotor severo. Cinco semanas después de la intervención, pide a sus ayudantes que realicen una exploración objetiva de la situación clínica de la paciente, sin encontrarse él mismo presente. El dr. Dupré, ayudante de Lannelongue, delante de estudiantes y médicos extranjeros, confirma la “mejoría indiscutible de la paciente” (!) (332). En menos de un año, Lannelongue reportaba en el Congreso Francés de Cirugía, sus resultados en 25 pacientes. La edad de los pacientes oscilaba entre los 8 meses y los 12,5 años, y sólo lamentaba un deceso (333).

Pocos meses después, William W Keen (334), y I.R. Trimble (335) describen independientemente (desconocían los trabajos de Lannelongue) un procedimiento similar, que llevan a cabo con pocos días de diferencia, reclamando la primacía del tratamiento en los Estados Unidos de América (332).

En Agosto de 1892, L.C. Lane realiza a su vez en San Francisco (EEUU) una cirugía consistente en craniectomías lineales (*strip craniectomies*) en un paciente con craneosinostosis. Lane refiere haber sido abordado por la madre de un pequeño paciente de 9 meses con la petición , “¿podría usted liberar (*unlock*) el cerebro de mi hijo, y así dejarlo crecer?”. Lane realizó craniectomías bilaterales con la exéresis de la sutura sagital y

osteotomías biparietales. Desafortunadamente el niño falleció 14 horas después de la intervención, aparentemente (?) por “*complicaciones anestésicas*” (84, 205). A partir de 1895 existen muy pocas publicaciones sobre nuevos casos y a pesar de los desalentadores resultados iniciales y el escaso seguimiento de los pacientes que no fallecieron, sabemos que la operación se continuó realizando en Europa y Norteamérica (146, 147). En un atlas publicado apenas 5 años después de la cirugía inicial de Lannelongue, se recogen varios tipos de craniectomías para el tratamiento de las craneosinostosis (272), y varios tratados de cirugía de la época recogen diferentes técnicas de craniectomía para estos casos (273, 274, 275).

Sin embargo el pronóstico de éstas intervenciones iniciales estaba limitado por dos factores fundamentales. En primer lugar, es evidente que una gran parte de éstos casos intervenidos no padecían auténticas craneosinostosis, si no más bien microcefalias, una distinción que no era tomada en cuenta en la época a menudo. Estas microcefalias tenían en muchos casos una patología subyacente neurológica severa, lo que ensombrecía el pronóstico postoperatorio. En segundo lugar, los pacientes con verdaderas craneosinostosis se intervenían cuando ya había pasado mucho tiempo, y una vez se habían establecido los déficit neurológicos. La evolución se acompañaba a menudo de reosificaciones muy precoces, y las cirugías servían tan sólo para conseguir una descompresión -y un efecto, por tanto- transitorios. La alta mortalidad de las series quirúrgicas publicadas, que alcanzan en algunos casos el 50% de los pacientes y el reconocimiento de que el cierre de las suturas en la microcefalia es secundario a la lesión primaria del parénquima cerebral (Bourneville, Morselli y otros) lleva al abandono progresivo de estas técnicas durante los primeros años del siglo XX. Las publicaciones de Harvey Cushing sobre cirugía craneal denunciando la práctica de las craniectomías para el tratamiento de la microcefalia e imbecilidad dan la

puntilla definitiva a éstas técnicas durante un cuarto de siglo: “(linear craniectomy)...*is a lamentable instance of the furor operandi running away with surgical judgement*” (276)

Las intervenciones quirúrgicas para la craneosinostosis se retoman décadas más tarde, cuando Mehner publica la primera craniectomía con evolución satisfactoria para la exéresis completa de una sutura fusionada (122). Unos pocos años después, Faber y Towne (87, 88), realizando claros diagnósticos diferenciales entre microcefalia y craneosinostosis, reportan también excelentes resultados con preservación de la función neurológica y una baja morbilidad. Inciden también en el concepto de sinostectomía precoz y profiláctica para preservar la función neurológica y mejorar el resultado estético, y comentan: “es probable que el efecto deletéreo de las craneosinostosis pueda ser prevenido mediante cirugías realizadas de forma suficientemente precoz” (85). El pronóstico de éstos pacientes complejos con edades maduras y fusiones tardías, había llevado a Cushing a cuestionar la indicación de las simples craniectomías lineales en éstos casos (276). En 1936, King realiza una extensa morcelación de la bóveda craneal (327).

En 1948, Ingraham, Alexander y Matson describen 50 pacientes con diagnóstico de craneosinostosis, de los cuáles operan 44 y refieren que “la mortalidad de la cirugía en pacientes con craneosinostosis es prácticamente nula cuando se prodigan las medidas de soporte adecuadas” (202). Para disminuir los efectos de las reosificaciones, y minimizar la necesidad de complejas reintervenciones por cierres prematuros de las osteotomías quirúrgicas, proponen el uso de tiras de polietileno (silastic) en los bordes de las osteotomías tras las suturectomías lineales. Antes que ellos, Simmons y Peyton (14) describieron el uso de una tintura de tántalo entre los bordes de las osteotomías, con la misma finalidad. Ambas técnicas se abandonaron debido a los riesgos de lesión dural, infección, y a que en la práctica no conseguían evitar las reosificaciones (figura 3.

GRAFICOS). Aún en 1956, Anderson y Johnson propugnaban imprimir la duramadre entre las osteotomías con una solución de Zenker, para disminuir la reosificación al cauterizar la duramadre (100). La técnica se abandonó asimismo cuando se describió la aparición de crisis convulsivas secundarias a éste procedimiento.

Los significativos avances alcanzados en la anestesia, las transfusiones sanguíneas y la técnica quirúrgica exquisita realizada en hospitales del volumen y la concentración de casos como el Children's Hospital de Boston permitió el desarrollo de la cirugía de la craneosinostosis con seguridad y buenos resultados. La serie de Matson y Shillito, una de las más grandes de la literatura, reportó únicamente 2 muertes entre 394 pacientes, en intenso contraste con las palabras de Jacobi de apenas unas décadas atrás (277). En 1954, Ingraham y Matson incluyen el concepto de “estética” como una indicación para la cirugía en su texto sobre Neurocirugía Pediátrica y comienza así la era de la cirugía craneofacial moderna (203, 204).

1.3 EMBRIOLOGÍA DEL CRÁNEO

La formación del cráneo tiene lugar merced al desarrollo ordenado y secuencial y la fusión de elementos dispares que derivan de poblaciones celulares diferentes, la *cresta neural craneal* y el *mesodermo paraxial*. Estas células embrionarias se diferencian anatómica y funcionalmente durante el primer mes de gestación. A través de señales de mediación intercelular, y con la acción biomecánica adecuada, el embrión inicia los procesos de proliferación, migración, adhesión, diferenciación y muerte celular programada para adquirir la forma craneofacial definitiva.

La formación temprana del cráneo comienza en el estadio 11 embrionario (2,5 a 4 mm de longitud), en el momento en el que la *placa óptica* marca la posición del futuro hueso

temporal. En éste momento el neuroporo anterior se está cerrando y los primeros cuatro somites incorporándose en la segmentación occipital. Poco después (estadio 12; 3 a 5 mm) la placa óptica se transforma en *vesícula* óptica, y pueden identificarse los límites de los futuros huesos esfenoides y occipital a medida que la notocorda se diferencia en la porción rostral del tubo neural. Durante los estadios 12 y 13 (4 a 6 mm) el mesodermo que rodea la porción rostral del tubo neural se vasculariza. Ahora los cuatro somites occipitales están claramente delineados y se objetiva una fisura esclerotómica en el más caudal de éstos segmentos. Esta fisura contribuye a la formación del atlas, pero su función está más relacionada con la segmentación vertebral que con la craneal. Dicha fisura divide los somites en una porción rostral y otra caudal; la porción caudal de un somite se fusiona finalmente con la porción rostral del siguiente somite para formar entre ambos un segmento vertebral.

Durante el estadio 14 (5 a 7 mm) aparece la meninge primitiva y en el estadio 15 (7 a 9 mm) el cráneo se diferencia claramente de la columna vertebral por la primera arteria segmentaria cervical. La piamadre está presente alrededor del cerebro durante los estadios 15 a 17 (11 a 14 mm). El cráneo posee un techo membranoso durante el estadio 16 (8 a 11 mm) aunque el primer indicio de condricificación no aparece hasta el siguiente estadio, cuando se hace presente en el cuerpo del esfenoides y el basioccipucio. La condricificación continúa hasta el estadio 20 (18 a 22 mm), momento en el que aparece el primer atisbo de la duramadre. Tras éste primer periodo el cerebro sigue un complejo proceso de diferenciación, con vascularización cambiante y formación de las meninges. El desarrollo precoz del cráneo puede entenderse como un proceso progresivo de formación membranosa, condricificación y osificación.

Para seguir su desarrollo, dividiremos el cráneo en *viscerocráneo*, del que derivan los huesos faciales y *neurocráneo*, la porción del cráneo que rodea el cerebro. Este último, a su vez, puede dividirse entre aquellos huesos que osifican directamente, el *neurocráneo membranoso* (bóveda craneal), y aquellos huesos que siguen una osificación endocondral, el *condrocráneo* (base craneal). La base craneal se origina del mesodermo paraxial mientras que la bóveda aparece a partir de la cresta neural. Además de tener un origen diferente, la osificación de ambas sigue un proceso distinto. La mayor parte de la bóveda tiene un patrón de *osificación intramembranosa*, mientras que los componentes de la base craneal se inician en forma de cartílago. Muchos de éstos componentes se unirán en una placa antes de convertirse en hueso mediante *osificación endocondral*. La condricificación del mesénquima que rodea a la notocorda formará el cartílago paracordal o *lámina basal*. La lámina basal se extiende desde la silla turca hasta los somites occipitales que formarán cuatro esclerotomos. Uno desaparecerá y los otros tres formarán un cartílago que se fusionará con la lámina basal, constituyendo la base occipital. Las cuatro zonas primarias en el condrocráneo son por tanto la occipital, la orbitotemporal, la ótica y la etmoidal. Las regiones occipital y ótica son cordales, mientras que la orbitotemporal y la etmoidal son precordales.

a.- Desarrollo del neurocráneo

Al igual que el resto del organismo, la formación de la cabeza sigue un patrón determinado por un eje antero-posterior. Durante el desarrollo del viscerocráneo las células de la cresta neural procedentes de determinados segmentos del rombencéfalo (rombómeros 1 a 8) se disponen a lo largo de éste eje. Su posición viene determinada por la expresión de determinados genes de la familia de los *homebox* (genes Hox).

Los Hox son una extensa familia de genes que codifican proteínas con capacidad de unirse al ADN y a otras proteínas de unión al ADN que regulan la transcripción de genes implicados en procesos de desarrollo específicos relacionados con la posición (localización) de grupos celulares. Durante el desarrollo del viscerocráneo se mantiene la identidad posicional durante la migración de las células de la cresta neural hacia los arcos branquiales y su agrupación posterior en cada segmento faríngeo.

Los precursores de la cresta neural de la bóveda craneal se originan de los tres neurómeros que darán lugar más tarde al prosencéfalo (cerebro anterior) y mesencéfalo (tronco). Estas regiones carecen de la expresión de genes Hox. La base craneal, por el contrario, está formada por el mesodermo lateral que se extiende a ambos lados de la placa neural, el mesodermo paraxial, que incluye tanto el primer somite occipital como los siete segmentos que flanquean el cerebro posterior, cerebro anterior y mesencéfalo.

Los genes y mecanismos implicados en la identidad posicional de las células que forman el neurocráneo se conocen peor que los que envuelven el desarrollo del viscerocráneo. Los genes *Otx2* y *Lim1* parecen jugar un papel en la determinación de la identidad celular de “posición anterior” (62). Otros miembros de la familia de los genes homeobox distintos de los clásicos Hox tienen dominios de unión al ADN similares pero con diferente organización cromosómica. Incluyen los *Msx*, *Dlx* y *Gooseoid*, relacionados con identidades de posición celular en el desarrollo de la mandíbula, dientes y extremidades (63). Varios de éstos genes, incluyendo los *Msx1*, *Msx2*, *Dlx2* y otros de la familia *Pax* tienen funciones análogas en la bóveda craneal y la base.

El *Msx2* se expresa en las células premigratorias y migratorias de la cresta neural cefálica, así como en las células mesenquimales de las suturas de la bóveda craneal. Puesto que el *Msx2* se expresa en el cerebro en desarrollo siguiendo un patrón similar al de las

suturas de la bóveda, cabe inferir su papel en el patrón futuro de las mismas. Dado que las suturas son los lugares de máximo crecimiento de la bóveda, la determinación de su posición juega un papel determinante en la forma final del cráneo.

Los genes *Pax* (*paired-box*), genes reguladores diferentes de la familia Hox, restringen su patrón de expresión en el cerebro y segmentos mesodérmicos de una forma similar a la de los Hox en los somites. Por este motivo se suponen relacionados con el desarrollo del neurocráneo dentro de los neurómeros del prosencéfalo y mesencéfalo, de forma similar a como lo hacen los genes Hox en segmentos más caudales (64). La interacción de genes *Msx* y *Pax* establecen los patrones de desarrollo tisular.

b.- Papel de la morfogénesis

Además de la acción de la familia de genes Hox y otros similares que especifican la posición celular tridimensional, se precisan señales morfogenéticas apropiadas para el correcto crecimiento y diferenciación del primordio neurocraneal. A menudo la fuente de éstas señales moleculares es distante y difunden a través de los tejidos, creando por tanto gradientes. Los morfógenos se unen a proteínas de membrana específicas o a receptores nucleares de las células diana. Estos morfógenos, capaces de difundir a lo largo de espacios relativamente distantes, incluyen a los retinoides (con capacidad para influir la expresión y función de genes de control de desarrollo), la serotonina, y los análogos de la vitamina D. La transcripción de varios genes de la familia Hox, incluyendo el *Msx2*, se activan por el ácido retinoico. Los retinoides se reconocen como importantes inductores de anomalías craneofaciales. En las células óseas la 1,25-hidroxivitamina D₃ induce poderosamente la expresión de *Msx2*. Esta última está regulada también por algunos miembros de las familias de la BMP (bone morphogenetic protein) y los TGF- β (transforming growth factor-beta).

Por tanto los genes codificadores de la posición celular pueden activarse por la concentración y gradiente de diferentes morfógenos que inician o regulan su transcripción.

Otras proteínas como los productos de los genes *hedgehog*, factores de crecimiento peptídico o proteínas relacionadas con los factores de crecimiento como las Noggin o Wnt difunden solamente a través de pequeñas distancias. La composición y densidad de la matriz extracelular controla su capacidad de difusión y permite establecer un gradiente que actúa como reservorio de los factores de crecimiento.

Los miembros de otras dos familias de factores de crecimiento, los *TGF- β* y los factores de crecimiento fibroblástico (*FGFs*), son moléculas señalizadoras críticas en los acontecimientos iniciales de formación de las capas primordiales del embrión, de la diferenciación del mesodermo y la cresta neural, y durante la morfogénesis y el desarrollo futuro del esqueleto óseo. Su actividad, junto con la de otros miembros de la familia proteica como la *activina* y la *decapentaplejina*, afectan a un número considerable de procesos del desarrollo. Estos procesos incluyen el establecimiento del eje dorso-ventral en el embrión e interacciones epitelio-mesodermo durante el desarrollo de dientes, corazón, cartílagos y hueso (65). Aunque las BMP se expresan marcadamente en los huesos encondrales, incluidos los de la base del cráneo, lo hacen también en los huesos de la bóveda donde podrían tener un papel en el desarrollo de las suturas. Los TGF- β (TGF- β 1 a β 4) se expresan en múltiples tejidos embrionarios, incluyendo huesos largos y de la bóveda.

Tanto los TGF- β como las BMP actúan sobre las células uniéndose a receptores específicos de membrana, lo que inicia una cascada de acción intracelular que finalmente regula la expresión de genes relacionados con la morfogénesis. Algunos de los mediadores intracelulares importantes son las denominadas *proteínas SMAD*. La disfunción o las

anomalías estructurales en las mismas pueden dar lugar a defectos craneofaciales como el labio leporino.

c.- Desarrollo de la base del cráneo

La base craneal deriva de la segmentación del mesodermo para-axial, de una forma similar a la formación de las vértebras y extremidades. El hueso basi-postesfenoides deriva de los somítomeros mientras que el basioccipital lo hace de la fusión entre el mesodermo y los somites occipitales. Los huesos de la base, que se originan inicialmente como cartílago, incluyen el occipital, la parte petromastoidea del temporal, el cuerpo, las alas menores y la porción lateral de las alas mayores del esfenoides y el etmoides (fig 4. GRAFICOS).

La formación de los cartílagos de la base craneal comienza hacia la semana 5 de gestación, cuando se produce la condensación de las células mesenquimales en focos cartilaginosos en la *placa occipital*, a ambos lados de la notocorda, para dar lugar a los *cartílagos paracordales*. La parte posterior del hueso esfenoidal se forma a partir del *blastema hipofisario*, y continúa con la condricificación de la cápsula ótica, pre-esfenoides, zonas basales de las alas menores y mayores del esfenoides y la cápsula nasal. Un trastorno en el proceso de fusión en ésta etapa resultaría en la formación anormal del patrón cartilaginoso, y por tanto en una base de cráneo malformada. Se ha reconocido la función de los receptores FGFR1 y FGFR2 en éste proceso y se ha sugerido que las interacciones entre epitelio y mesénquima del tubo neural o notocorda con el primordio condrocraneal subyacente determinarían la iniciación de la diferenciación condrogénica de las células mesenquimales durante la formación del esqueleto axial. Existe un complejo número de interacciones: el tubo neural dorsal libera BMP y Wnt; el tubo neural ventral y la notocorda expresan Sonic Hedgehog y las células somatoméricas expresan Noggin (66).

La osificación endocondral del cartílago condrocraneal comienza antes de que el cartílago esté completamente desarrollado y tiene lugar simultáneamente con la condricificación. En el momento del nacimiento existen cartílagos sin osificar: esfenotmoidal, unión esfenopetrosa, eseno-occipital, ápex petroso y lagunas entre los elementos de osificación del occipital y el esfenoides.

d.- Desarrollo de la bóveda craneal

Los huesos de la bóveda craneal se forman directamente desde el tejido mesenquimal mediante osificación endomembranosa, a diferencia de la mayoría del resto de los huesos, en el que un cartílago primordial se deposita antes de la diferenciación osteoblástica.

Durante la primera fase del desarrollo de la bóveda las células originadas en la cresta neural de los neurómeros del prosencéfalo y mesencéfalo migran rostralmente y hacia los lados, diferenciándose para dar lugar al mesénquima desmocraneal. Finalmente éste mesénquima dará lugar a los huesos membranosos (frontal, parietal y escama temporal) y los tejidos fibrosos asociados de la bóveda (suturas, duramadre y periostio). De éste modo, la población celular de la cresta neural que da lugar a la bóveda difiere de la que origina el viscerocráneo. También son diferentes el camino y la forma en que se produce la migración. Las células de la cresta neural que dan lugar a la bóveda migran como hojas celulares. Podría existir una preprogramación o segregación de diferentes poblaciones celulares de la cresta neural para diseñar la bóveda formando un primordio de cada hueso y sutura probablemente bajo la influencia del cerebro en desarrollo. Dicho mecanismo incluiría la expresión de genes como el *MSX2* en el cerebro y el mesénquima de la sutura (67).

Recientemente se ha identificado una población celular pluripotencial en la porción ventral del tubo neural, que proviene de la emigración desde la superficie dorsal del tubo neural mucho tiempo después de que haya cesado la emigración de la cresta neural. Estas células contribuyen a la formación de las estructuras faciales que derivan del primer y el segundo arco branquial, y que podrían tener una función similar en la bóveda (68).

Antes de la formación de las suturas, las células del mesénquima desmocraneal que rodean al cerebro se condensan para formar blastemas, que sirven como centros de osificación. Se desconoce si existen genes específicos que determinen la posición de los centros de osificación. La diferenciación osteogénica progresa centrífugamente hasta que los frentes osteogénicos de los huesos adyacentes confluyen. En éstos lugares, por mecanismos que se desconocen, se induce la formación de las suturas. Entre el 2 y 4 mes de gestación, durante la formación de las suturas craneales, el desmocráneo fibroso se sustituye simultáneamente por hueso mineralizado entre el periostio y la duramadre inmadura subyacente. Hacia el 5 y 6 mes de gestación los huesos frontales y parietales han adquirido su forma definitiva mientras que las suturas y las estructuras de la base craneal se encuentran aún en fase de morfogénesis.

Inicialmente las suturas poseen una alta celularidad y contienen muchas células mesenquimales indiferenciadas. Entre ellas se encuentran células precursoras osteogénicas, que se diferencian para formar *osteoblastos*. Dichos osteoblastos sintetizan una nueva matriz ósea en los bordes de las suturas. Finalmente se diferencian en *osteocitos* tras quedar atrapados en la matriz. Otras células mesenquimales en la sutura se convierten en *fibroblastos* que secretan y organizan la matriz colagenosa extracelular hacia su forma ligamentosa final.

e.- Crecimiento de los huesos de la base del cráneo

Se desconoce si las suturas de la base de cráneo funcionan como centros de crecimiento al igual que las suturas de la bóveda. Los huesos crecen por aposición a partir del cartílago de crecimiento a lo largo de los bordes óseos donde los restos de la placa cartilaginosa mantienen ciertas reservas de condroblastos. Éstos últimos proliferan, se hipertrofian y sufren apoptosis calcificándose entonces. Finalmente son sustituidos por hueso en un proceso de osificación endocondral. No está aclarado el papel de las suturas durante este proceso.

f.- Crecimiento de la bóveda craneal

Una vez que se han formado las suturas craneales se inicia una segunda fase de crecimiento de la bóveda, en el que el crecimiento en anchura y longitud de cada hueso se produce por aposición en los bordes suturales. Aunque el incremento en grosor se produce a partir del periostio, la mayor parte de la masa de los huesos de la bóveda está constituida por matriz ósea formada en los lugares de crecimiento de las suturas. Habitualmente la fusión de los huesos frontales se completa poco después del nacimiento en los seres humanos. Las suturas restantes se fusionan finalmente con un patrón anteroposterior tras completarse el crecimiento craneofacial y cerebral. Hasta entonces funcionan como centros de crecimiento y articulaciones que permiten pequeños movimientos.

Si una sutura no se forma o se cierra prematuramente se producen alteraciones en la morfogénesis craneofacial, como consecuencia de la dificultad del cráneo para acomodarse a un cerebro en rápida expansión. Por tanto, la forma del cráneo depende del lugar de aparición y la función de las suturas, que actúan como lugares de crecimiento análogos a las epífisis de los huesos largos en respuesta al crecimiento neurocraneal.

Se han sugerido dos mecanismos reguladores básicos en la morfogénesis y el cierre prematuro de las suturas. El modelo biomecánico de Moss (69,70) propone que las fuerzas de tensión determinan tanto el lugar de la formación de la sutura como la inhibición de la osificación precoz de las mismas. Desde posiciones prefijadas en la base del cráneo se extienden tractos fibrosos dentro de la duramadre hacia zonas de reflexión dural (ala menor del esfenoides, borde superior del peñasco temporal..); son las bandas durales, situadas bajo cada sutura. Las fuerzas de tensión generadas presumiblemente por la expansión del neurocráneo y transmitidas a lo largo de éstos tractos fibrosos impedirían físicamente la fusión de los huesos adyacentes, manteniéndolos separados. Los defensores de ésta teoría (69,70,71) argumentan que todos los defectos de la bóveda craneal derivarían de anomalías en los lugares de la base del cráneo donde las bandas fibrosas habrían de originarse. Aunque la carga y el estrés mecánico influyen claramente en el desarrollo del esqueleto es muy probable que dichos factores se vean influidos por mediadores bioquímicos.

La expansión cerebral ejerce claramente una presión centrífuga sobre los huesos de la bóveda. La fusión precoz de una sólo sutura coronal implica una dificultad para el crecimiento a partir de dicha sutura y un crecimiento compensador contralateral a expensas de la sutura coronal patente. Se trata de una respuesta secundaria al problema inicial del fracaso en la morfogénesis de una sutura.

Pudiera parecer que el cerebro influye sobre el programa de desarrollo de la calvaria asociada, pero en realidad los mismos genes regulan el desarrollo de ambos. En el cerebro se expresan ampliamente genes como *Msx2*, *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* antes de que las suturas y huesos de la bóveda estén formados. En contraste con las teorías biomecánicas, la existencia de factores autónomos presentes en las suturas serían los responsables de la morfogénesis de las mismas. Esta teoría fue ya propuesta por Virchow hace más de cien

años (5). Sugería que existían factores bioquímicos en la duramadre que gobernaban la posición y patencia de la duramadre. Dichos factores existen claramente en la dura en estadios tempranos del desarrollo craneal. Existe evidencia clínica y experimental (72) de que tras la extirpación de toda la bóveda craneal el cráneo se regenera con suturas y huesos que reproducen un patrón anatómico normal o anormal en función de la posición dural. Al patólogo alemán Virchow se deben también las reglas que gobiernan la aparición de deformidades compensadoras en las craneosinostosis. El cierre precoz de una sutura implica una inhibición de la expansión craneal perpendicularmente a ésta. Al mismo tiempo se producen deformidades compensadoras en otros lugares de la bóveda (5). Estos crecimientos compensadores no mejoran la deformidad inicial y siguen una serie de reglas (6). En primer lugar, el crecimiento compensador es máximo en las suturas adyacentes a la afectada (fig 1. GRAFICOS). La segunda regla indica que en caso de que la sutura adyacente sea paralela a la afectada el crecimiento compensador debe ser más o menos simétrico (v.gr. el crecimiento compensador en la sutura sagital cuando existe un cierre de la sutura metópica) (fig 2. GRAFICOS). La tercera regla supone que si la sutura adyacente es perpendicular a la sutura afecta la mayor parte del crecimiento compensador ocurre desde el hueso distal a la sutura fusionada.

Markens (73) desarrolló un sistema de transplante de tejidos fetales al centro del hueso parietal de ratas adultas, entre la duramadre y el periostio, observando el desarrollo posterior. Cuando transplantaba la sutura coronal de fetos de rata en el día 21 (un día antes de su nacimiento), observaba la formación de suturas resistentes a la osificación hasta 6 semanas en el animal transplantado. Esto confirma que la diferenciación de la sutura neonatal persiste hasta la edad adulta. Se probó también la necesidad de la existencia de duramadre para inhibir el cierre de la sutura, observando en todos los casos que la ausencia

de duramadre implicaba el cierre de la sutura, mientras que la presencia de ésta inhibía la fusión (74). De ser correcta la hipótesis biomecánica, el crecimiento y desarrollo de la sutura transplantada en el hueso del adulto, libre de fuerzas de tensión dural, debería haber producido una sinostosis, pero no fue así. En experimentos posteriores se transplantaron rudimentos de suturas coronales y huesos asociados en conejos con sinostosis coronal hereditaria a lugares sobre duramadre donde existían suturas patentes, observando que éstas zonas eran capaces de rescatar las suturas de animales con craneosinostosis, que de otra forma hubieran permanecido osificadas (75). Todos éstos experimentos demuestran que la interacción entre la duramadre y los tejidos suprayacentes son determinantes para mantener las suturas patentes mediante la regulación de la diferenciación de las células del mesénquima desmocraneal. La mediación de la duramadre mediante señales bioquímicas facilitaría el mantenimiento de una sutura funcional no osificada a través del periodo de crecimiento craneal.

Se han desarrollado sistemas de cultivo para establecer qué moléculas secretadas por la duramadre son necesarias para mantener abierta una sutura. Los factores solubles estudiados han incluido TGF- β 3 y los FGF, que pueden extraerse mediante absorción con heparina y anticuerpos específicos. Estos estudios pronosticaron que sustancias como los FGF o los TGF- β eran las señales moleculares que mantienen patentes las suturas (76,77,78). Se demostró que la inhibición de la actividad de TGF- β 3, pero no de TGF- β 1 o TGF- β 2 conduce a la obliteración de las suturas craneales (77). Estudios experimentales han confirmado que los FGF están entre las señales necesarias para la permeabilidad de las suturas (79). Algunos autores han sugerido el papel de FGF2 en la diferenciación de las células mesenquimales de la sutura hacia células osteogénicas (80). Los FGF4, BMP4 y *Sonic hedgehog* son también señales moleculares implicadas en la morfogénesis de la

sutura. Se ha relacionado la presencia de algunas mutaciones en los genes que codifican las proteínas *Sonic hedgehog* con la aparición de defectos severos de la línea media en la holoprosencefalia.

1.4 ANOMALÍAS DEL DESARROLLO SUTURARIO

A pesar de la teoría largamente sostenida de que los defectos de la bóveda craneal se deben a anomalías primarias de la base, los fundamentos celulares y genéticos que regulan el desarrollo del condrocráneo no se conocen con claridad. Recientemente se han atribuido malformaciones en la base del cráneo a una haploinsuficiencia de *Msx2* (67). Puesto que las señales de FGF son necesarias para la formación y el desarrollo de los somites y somítomeros, es razonable atribuir algunas anomalías en el desarrollo de la base del cráneo a mutaciones de los FGFR.

Se conocen mejor las anomalías que implican la agenesia y el cierre prematuro (craneosinostosis) de las suturas en el viscerocráneo y la bóveda. Algunos síndromes que se acompañan de anomalías en las suturas coronales, como el Apert, Crouzon, *FGFR1*-Pfeiffer, Jackson-Weiss o Muenke, parecen ser el resultado de mutaciones en *FGFR1*, *FGFR2* o *FGFR3* que resultan en la alteración de la interacción con los ligandos de FGF. Las moléculas de la matriz extracelular forman las fibrillas colágenas y elásticas que conforman los ligamentos de la sutura. Son también zonas de almacenamiento de FGF y TGF- β . Por tanto, anomalías en éstas proteínas podrían dar lugar a alteraciones de las señales bioquímicas o biomecánicas. Junto a ellas, mutaciones en los genes que codifican proteínas ligadas a ADN con función de regulación de la transcripción, como *Msx2* o *Twist* resultan críticas en el desarrollo craneofacial. Se han descrito craneosinostosis hereditarias

con mutaciones a éste nivel, como la craneosinostosis tipo Boston, una forma hereditaria de trigonocefalia (*Msx2*) o el síndrome de Saethre-Chotzen (*Twist*).

Hasta hoy, el único miembro de la superfamilia de los TGF- β asociado a anomalías del crecimiento esquelético es la proteína morfogenética derivada de cartílago tipo 1, un miembro de la subfamilia de las BMP asociada a la condrodisplasia Hunter-Thompson (81).

Los tipos de mutaciones más frecuentes en el ser humano que conducen a la aparición de una craneosinostosis se concentran en cuatro áreas del dominio extracelular de los FGFR, y varios de ellos se caracterizan por un residuo de cisteína no pareada. Esto podría producir una dimerización irreversible del receptor y por tanto el desarrollo de una señal de cascada intracelular independiente de los ligandos. Habitualmente, el dímero, necesario para iniciar la actividad de señal tirosín-quinasa, se forma sólo tras la unión de determinados ligandos con la interacción de la heparina, y es, además, un suceso transitorio y reversible. Existe evidencia suficiente para sostener la idea de que los FGFR están activados constitucionalmente en los síndromes craneofaciales (82). Más recientemente Oldridge y cols han demostrado que algunas mutaciones afectan el patrón de transcripción del ARN, de forma que algunas formas de FGFR que normalmente no aparecen en las suturas están sobre-expresados en altas concentraciones (83). Éstas mutaciones que se observan en el síndrome de Apert y en algunos FGFR1-Pfeiffer producirían receptores diméricos que se unirían fuertemente a los ligandos, liberándolos lentamente, con el exceso de señal resultante esperado. Este podría ser el efecto responsable de la sindactilia en éstos pacientes.

En cuanto a la organización de los tejidos, los huesos craneales de los pacientes con síndrome de Apert y de Crouzon se encuentran muy desorganizados. En algunos pacientes

con síndrome de Crouzon, las osteonas (unidades fundamentales de la organización en capas alrededor de los vasos del hueso) se encuentran muy engrosadas. Dado el papel crítico de los FGF en la angiogénesis y los requerimientos de angiogénesis antes de la diferenciación osteocitaria, la elevación constitucional de la actividad FGFR tirosín-quinasa podría causar patrones anormales en la morfogénesis de los vasos, que serían defectos primarios en éstos síndromes junto a las sinostosis suturales e impresiones digitiformes (343,344).

Es posible que algunas mutaciones de FGFR tengan un efecto dominante negativo, en el que un dímero no funcionante sea el resultado de la unión de un monómero mutante con otro de tipo *wild*, bien como heterodímeros u homodímeros. Esto ocurriría tan sólo en un número limitado de células y tejidos, pero podría explicar el relativo pequeño número de órganos y tejidos que se afectan en éstos síndromes. Es claro que el desarrollo temprano de los neuromeros y somitmeros precisa de los FGFR1 y FGFR2. Del mismo modo, los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis en las células osteogénicas son muy dependientes de FGFR y resultan muy alterados por mutaciones puntuales en los genes que codifican para ellos.

En resumen, es necesario el equilibrio de las interacciones celulares que involucran los factores de crecimiento ligados a la heparina para prevenir el cierre de las suturas craneales. La mediación de señal de los FGFR juegan un papel crítico en éstas interacciones tisulares. La transcripción de receptores y ligandos es fundamental. Aunque se desconoce la función de señal específica de los FGF segregados por la duramadre y las células suturales, su distribución temporal y espacial y la de sus receptores es trascendental en el mantenimiento de la permeabilidad de la sutura.

1.5 CONCEPTO Y REVISIÓN DE LAS CRANEOSINOSTOSIS

a.- Definiciones

Una *sutura* es una articulación craneofacial conformada por dos extremos de hueso unidos entre sí por una fina capa de tejido conectivo interpuesto (7). Durante el desarrollo, y en diferentes periodos de la vida (tabla 1. GRAFICOS), se produce el cierre definitivo de las mismas mediante la aproximación, interdigitación y osificación de los extremos óseos (8).

El término *craneosinostosis* se emplea para referirse al proceso de cierre prematuro de una o más suturas. El término *craneoestenosis*, más difundido - aunque a menudo erróneo-, es el resultado final de dicho proceso e implica la disminución del volumen craneal total que puede acompañar al cierre precoz de estas suturas. Ambos términos se emplean indistintamente aunque actualmente se prefiere el de craneosinostosis, ya que el cierre de una sutura es un acontecimiento progresivo y no siempre se acompaña de la disminución del volumen craneal, como ocurre por ejemplo en el síndrome de Apert, una craneofaciosinostosis que se caracteriza por el cierre prematuro de múltiples suturas craneales y faciales y en el que existe generalmente un aumento del volumen craneal (10,11).

Ontológicamente existen tres fases en la evolución de una sutura. En el estadio inicial la sutura es una unión fibro-cartilaginosa (*sinfibrosis*); en el estadio adulto, con el desarrollo completo de los huesos craneales, estos se encuentran separados en sus bordes de contacto por una espesa capa de tejido fibroso (*sinartrosis*). En la fase final, el periodo adulto en condiciones normales, se completa la fusión de los extremos óseos, denominándose *sinostosis*.

b.- Biología de las suturas

En el momento del nacimiento las zonas donde se desarrollarán las suturas craneales permiten el moldeamiento de los huesos de la bóveda, lo que favorece un cierto grado de compresión del cráneo fetal durante su paso por el canal del parto. La deformidad (moldeamiento) resultante se normaliza durante la primera semana de vida mediante la expansión craneal y el ensanchamiento de éstas áreas de suturas. A medida que las suturas craneales evolucionan durante el periodo infantil se produce el ajuste del cráneo al cerebro subyacente en expansión mediante la aposición de hueso en los bordes de las mismas que permanecen funcionalmente abiertas. Los márgenes de las suturas permiten pequeños movimientos, lo que absorbe el estrés mecánico que pueda producirse durante un traumatismo craneal, pero a la vez su rigidez impide la separación de los huesos ante éstos mismos insultos.

HISTOLOGÍA NORMAL DE LAS SUTURAS: La teoría comúnmente aceptada sobre el tejido de la sutura es la desarrollada por Pritchard y cols (13). Reconocen cinco capas diferentes: dos capas *cambiarias* y dos membranas *capsulares* en el periostio que rodean ambos extremos óseos que están separados a su vez por un tejido conjuntivo vascular entre ambos. Con la maduración la capa cambiaria se reduciría a una sola línea de osteoblastos; la membrana capsular se engruesa y la dirección de sus fibras se hace paralela al extremo sutural de los huesos. El tejido intermedio se vuelve progresivamente más vascular. Para Scott (18) existirían sólo tres capas: A) una capa *externa* de tejido fibroso, que envuelve el hueso, y que al llegar a los extremos de éstos en la sutura se desdobra y los rodea, uniendo ambos entre sí. Es un tejido con capacidad osteogénica; B) una capa *transicional*, situada entre el hueso y la capa limitante (procedente del desdoblamiento de la primera capa). Es

una capa muy celular, también con capacidad osteogénica; C) una capa *intermedia*, en la que se halla el “núcleo” de actividad de la sutura, de consistencia blanda y muy vascular.

Una serie de proteínas se encuentran en la matriz de las distintas capas de la sutura. La *fibronectina* se distribuye en forma de red en el borde apical del frente osteogénico y se asocia a células osteoprecursoras. Se concentra también alrededor del borde de la nueva matriz depositada junto a osteoblastos activos. Es una proteína que aparece precozmente en la diferenciación temprana y que continúa expresándose por osteoblastos bien diferenciados.

La *osteonectina* se localiza en depósitos osteoides, tanto en zonas mineralizadas como desmineralizadas del frente osteogénico. Un *proteoglicano condroitín sulfato* (PG II) se localiza en la nueva matriz osteoide sintetizada y en los osteoblastos del frente osteogénico. El *colágeno tipo I* se encuentra en el magma osteoide, pero no en las células osteoprecursoras del frente osteogénico. En contraste, el *colágeno de tipo V* se halla alrededor de las células precursoras de tejido óseo en el ápex del frente osteogénico, siguiendo un patrón similar al de la fibronectina (7). Yen y cols (19) determinaron la proporción entre el colágeno tipo III y el tipo I sintetizados en la sutura sagital del ratón en determinadas edades entre el nacimiento y la semana 36 encontrando una clara relación entre las concentraciones altas de colágeno tipo III y los periodos de rápido crecimiento sutural. Yen y Shaw reconocen también distintos rangos de formación ósea, proliferación y calcificación a lo largo de una sutura, e incluso a ambos lados de la misma, que sugieren que ambos extremos óseos crecen a distinto ritmo (20).

En las suturas se encuentran además dos tipos de células que intervienen en el crecimiento y la remodelación craneal. Los *osteoblastos* son numerosos en las superficies óseas de las suturas y tienen mayor volumen en ésta localización que cuando aparecen en la

duramadre, el periostio o el diploe. Poseen un citoplasma vacuolado y producen hueso con rapidez y en abundancia. En el tejido sutural pueden encontrarse también *fibroblastos*. Los *osteoclastos*, por el contrario, se localizan tan sólo en el diploe, no en las suturas, y tiene como principal cometido la reabsorción del hueso.

La aparición de las suturas craneales parece estar determinada por las zonas de reflexión de la duramadre, de modo que la ausencia de una reflexión dural puede originar un fallo en la formación de una sutura, con la osificación resultante en dicho lugar (12, 27). La explicación mecánica del desarrollo de las suturas faciales, donde no existe la duramadre, se ha explicado por Persson y Roy (13) quienes basándose en el modelo del paladar en conejos concluyen que la separación espacial entre los huesos durante el crecimiento regula la formación de suturas. Pritchard y cols han sugerido que las suturas craneales y faciales se desarrollan de forma diferente (13). Los huesos faciales están rodeados por una cápsula fibrosa perióstica que se encuentra desarrollada completamente en torno a la semana 17 *in utero*. Por el contrario, los huesos craneales se desarrollan a partir de una membrana fibrosa continua preformada, la ectomeninge, y las cápsulas fibrosas que los envuelven no aparecen hasta después del nacimiento. Por tanto, las capas maduras de periostio fibroso de las suturas faciales en el feto serían una barrera más eficaz frente a la fusión ósea que las inmaduras suturas craneales, sin recubrimiento (15).

A diferencia de las suturas faciales las suturas craneales se cierran relativamente pronto en la vida adulta. No sólo aquellas permanecen abiertas durante varias décadas más (tabla 1. GRAFICOS) sino que el cierre prematuro de las suturas circunmaxilares es muy infrecuente, incluso cuando se aplica una compresión directa (factor etiopatogénico conocido en la iniciación del cierre prematuro de suturas) al rostro del feto como ocurre en las presentaciones obstétricas de cara.

Johansen y Hall (16) han observado en el modelo murino un gradiente jerárquico en el inicio del cierre de las suturas de la bóveda. Han descrito dos gradientes, uno de *anterior a posterior* (sutura frontonasal → interfrontal → coronal → sagital → parietointertemporal) y otro de *lateral a medial* (suturas escamosas → coronales → sagitales). El examen histológico de estas suturas mostró que la progresión de las mismas se inicia en la periferia de las áreas de hueso en crecimiento a raíz de una proliferación celular en forma de cuña denominada *frente osteogénico*. La arquitectura sutural está determinada por la forma en la que se aproximan ambos frentes. Si se acercan en el mismo plano, con una zona de tejido conectivo entre ambas se desarrolla una sutura de tipo *end-to-end*. Si por el contrario, lo hacen por aposición de un frente sobre el otro, con una zona de tejido conjuntivo inmaduro entre ambos, se trata de una sutura *overlapping*. En periodos fetales muy tempranos se reconoce la diferenciación de una sutura hacia un tipo u otro. Es interesante destacar que la suturas de tipo *end-to-end* predominan en la línea media (sagital, metópica o mediopalatal), mientras que el resto son de tipo *overlapping* (coronales o frontocigomáticas, v.gr) (17). Se sabe que el tipo de sutura se puede modificar de modo experimental (tabla 2. GRAFICOS), de modo que es interesante postular que las fuerzas biomecánicas embrionarias estarían involucradas en el inicio de la formación de las suturas. Si esto es así, las suturas de tipo *end-to-end* se desarrollarían debido al equilibrio de las fuerzas biomecánicas a ambos lados de la línea media. Por el contrario, la acción de fuerzas de distinta magnitud fuera de la línea media implicaría la aparición de suturas del tipo *overlapping*. Además, cuando aparece una craneosinostosis, la arquitectura de la sutura patológica es diferente de modo que la afectación de una sutura de línea media (sagital, metópica) produce una cresta significativa, lo que no ocurre cuando se afectan suturas lejos de línea media (coronal, lambdoidea).

Clásicamente se ha considerado que el crecimiento de las suturas es consecuencia de la proliferación celular en los márgenes de la misma, cuya expansión da lugar a la separación de los huesos adyacentes. Se ha atribuido también un papel activo a la contracción de un subtipo de fibroblastos (miofibroblastos) y a la orientación oblicua de las fibras de las suturas (21,22). Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente mediante estudios de extirpación (23,24,25,26), autotransplante (27,28) y cultivo *in vivo* (29,30) de suturas que el crecimiento óseo en los bordes de la misma es fundamentalmente pasivo y secundario a fuerzas externas de separación. La compresión mecánica de las suturas da lugar a reabsorción ósea a lo largo de los márgenes de la misma cuando se produce desplazamiento de los huesos. Cuando se detienen éstas fuerzas, la sutura se normaliza histológicamente y aumenta de la deposición de hueso en los márgenes de ésta. Diversos estudios indican que las suturas son muy adaptables durante el periodo de crecimiento y desarrollo.

Las suturas son lugares de continua aposición y reabsorción ósea. Inicialmente se componen de bordes rectos de hueso separados por tejido conjuntivo. Gradualmente se desarrollan interdigitaciones que se hacen más prominentes con el transcurso del tiempo. Esto se debe a una distribución desigual de los osteoblastos a lo largo del borde de la sutura, con acúmulos de éstos en la punta de cada digitación. Cuanto más tiempo permanezca patente una sutura antes de su obliteración, mayor será el número de digitaciones.

Existen pocos estudios que hagan referencia al cierre fisiológico de las suturas craneales (17,39,40,41). En edades tempranas las fibras de colágeno se distribuyen por igual a lo largo de las suturas. Con el tiempo, el número de fibroblastos dentro del tejido conectivo de la sutura disminuye y las fibras de colágeno se localizan espaciadas irregularmente. En las suturas faciales, que están abiertas hasta el final de la vida, la proporción de tejido

conectivo es muy escasa. Con los años aumenta el número y el volumen de los espacios de médula ósea en los huesos faciales. Finalmente se comunican entre si, incluso después de que haya tenido lugar la fusión ósea entre los dos extremos de la sutura. Persson y cols (41) observaron dos patrones estructurales diferentes dentro de la sutura. En uno las fibras de colágeno se sitúan perpendicularmente al margen de la sutura; en el otro las fibras tienden a ser paralelas. Describieron asimismo dos mecanismos diferentes de iniciarse el cierre de las suturas, tanto en conejos como en humanos. En un tipo, delicadas espículas de los bordes de sutura se extienden puentando parcial o totalmente la brecha de sutura. El segundo tipo aparece casi exclusivamente en la sutura paladar media en el hombre. Masas calcificadas irregulares, acelulares, individuales o en agregados coalescentes se desarrollan en el seno del tejido conectivo sutural o apuestas a los extremos de las espículas óseas de los bordes de sutura, hasta unir los dos extremos de ésta. Sitsen (42) ha establecido que los puentes óseos iniciales se inician indistintamente desde la tabla interna o externa en las suturas frontal y lambdoidea. El inicio de la fusión en la sutura sagital puede aparecer en cualquier lugar de toda su extensión, sin que exista predilección por ningún punto para el inicio de la obliteración ósea. Aunque puede iniciarse indistintamente en la superficie ecto o endocraneal es más frecuente que ocurra a lo largo de ésta última. En las suturas frontonasal y frontomaxilar la fusión inicial acontece en la superficie interna (mucosa). En la sutura paladar media, la fusión se inicia en la porción posterior del paladar.

Se ha encontrado en diversas suturas animales y humanas (sagital, lambdoidea, palatina media) un tipo particular de tejido cartilaginoso denominado *cartílago secundario*, asociado en condiciones normales a los huesos membranosos (por oposición a los huesos endocondrales) (13,22,42). En ratas, éste cartílago está involucrado en la osificación de la sutura frontal. Aunque se ha postulado como una causa de craneosinostosis en humanos,

rara vez se describe su presencia en las suturas extirpadas tras la cirugía de escafocefalia. Persson (41) y Albright y Byrd demostraron que el tejido cartilaginoso secundario no posee ningún papel en el cierre precoz de las suturas craneofaciales (43). Quizá la aparición de tejido cartilaginoso en las suturas (sobre todo lambdoideas) tenga que ver con la capacidad de soportar graves cargas durante la infancia debido a la posición de la cabeza, bien toleradas por el tejido cartilaginoso. Además los huesos membranosos (como parietales u occipitales) a diferencia de los endocondrales tienen un alto grado de vascularización y requieren una alta concentración de oxígeno, esencial para su crecimiento. En determinadas circunstancias, la aparición de periodos de hipoxia puede provocar el desarrollo de tejido cartilaginoso a partir de una diferenciación de las células mesenquimales hacia condroblastos. Dicho cartílago soportaría mejor la compresión y desplazamientos que el propio hueso. Posiblemente la combinación de movimientos fetales y la fricción intrauterina de los huesos parietales sobre la sutura sagital puede favorecer la formación de cartílago secundario en distintas circunstancias.

Se han relacionado diversos factores con el cierre de la sutura: vasculares, hormonales, genéticos, mecánicos y locales (41). Aunque el más reportado es el estrés mecánico, probablemente intervienen varios factores. Estos se discutirán en el epígrafe “Patología de las suturas”. Pese a que tradicionalmente se había desestimado la influencia de factores genéticos en la aparición de las craneosinostosis aisladas (no sindrómicas), como la escafocefalia o la trigonocefalia (150, 152), estudios recientes han conseguido demostrar la existencia de algunas mutaciones genéticas en casos aislados de sinostosis precoz de las suturas sagital y metópica (148,149, 153). Entre 29 pacientes estudiados por Webber, sólo uno mostraba una mutación A315T en el FGFR2 (151). Desarrollaremos este punto en el epígrafe “Análisis genético de las craneosinostosis no sindrómicas”.

c.- Patología de las suturas

Puesto que el cierre prematuro de una sutura es progresivo y se inicia en un punto determinado, es posible identificar diferentes zonas a lo largo de la misma. En el centro de la parte fusionada se objetiva una zona de obliteración ósea completa formada por hueso no lamelar a lo largo del espacio sutural. A medida que nos alejamos de éste punto se observan zonas de hueso no lamelar junto con porciones cartilaginosas de la sutura. Las zonas de no contacto óseo se caracterizan por presentar una banda prominente de tejido conectivo a través del espacio de la sutura. La sutura afectada tiene además una disposición anormal de las trabéculas óseas, y a diferencia de las normales que presentan bordes óseos en forma de diente de sierra, en el caso de las craneosinostosis éstos tienden a ser planos.

El inicio del cierre de la sutura puede producirse en la superficie endo ó extracraneal, y en la sutura sagital puede comenzar en cualquier punto de la misma y progresar centrípeta o centrífugamente a lo largo de la sutura (figura 5. GRAFICOS). La longitud de la sutura que se encuentra cerrada aumenta con la edad a la que se remueve quirúrgicamente y en general existe un único punto de inicio de la sinostosis. Todos los estudios son coincidentes en éste sentido (15, 43) y únicamente Koskinen-Moffet y cols (15) encuentran el caso de un paciente intervenido quirúrgicamente mediante suturectomía en el que existían dos focos de sinostosis de la sutura sagital. El inicio en las suturas metópica y coronal es también único, pero a diferencia de la sagital, éste punto es fijo y se localiza en la porción inferior (unión fronto-nasal y pterion respectivamente) (figura 5. GRAFICOS)

La craneosinostosis puede ser de inicio prenatal o postnatal y puede afectar a una, varias o todas las suturas. La deformidad craneal resultante dependerá del número y secuencia de suturas afectadas, momento del inicio e intensidad y velocidad del cierre. Cuanto más

precoz sea la aparición de la sinostosis, mayor el efecto sobre la forma del cráneo. Se han descrito una serie de pacientes con sinostosis múltiples tardías y progresivas (44, 45)

Se desconoce el mecanismo definitivo involucrado en el cierre prematuro, patológico, de las suturas en las craneosinostosis no sindrómicas. En algunos casos (hipertiroidismo *v.gr.*) puede tratarse de la aceleración del proceso fisiológico. Pero ésta explicación no es válida en muchos otros casos como en los síndromes craneofaciales. En el síndrome de Apert las suturas sagital y metópica se encuentran ausentes *ab initio* mientras se produce una sinostosis muy precoz de las suturas de la base del cráneo. Al igual que en el proceso de cierre que acontece en condiciones normales se piensa que el efecto de fuerzas mecánicas es un factor frecuentemente involucrado en la aparición de una craneosinostosis. Sin embargo no siempre es posible recabar un antecedente de compresión intraútero, o si existe afecta de modo distinto al producto de gestaciones múltiples (Figura 6. GRAFICOS) y en general se acepta que la etiología de las craneosinostosis es heterogénea y diversa.

Engstrom y cols (47) cultivaron *in vitro* células procedentes de una sutura sagital sinostótica, de suturas normales y del cráneo sano en neonatos. La mayor parte de ellas mostraban una elevada actividad de la fosfatasa alcalina indicando un linaje osteoblástico. La vida media de las células procedentes de la sutura sinostótica era muy superior a de las que procedían de un territorio normal. Diversos autores han sugerido que el desarrollo y mantenimiento de la permeabilidad sutural podrían estar relacionados con la muerte celular programada (48,49). La apoptosis celular sería parte del desarrollo sutural normal, un balance entre el proceso de formación y de reabsorción ósea. El fracaso de la apoptosis celular en determinadas circunstancias sería el responsable del retraso en el cierre de una sutura o de la sinostosis prematura de la misma. Por otra parte se desconoce si las células osteogénicas responsables de la osificación de la sutura migran al interior de la sutura desde

la médula ósea de los huesos adyacentes de la bóveda craneal o si se desarrollan inicialmente en los bordes de la sutura (frente osteogénico). En el primer supuesto diferentes factores desencadenantes del proceso de migración podrían ser responsables del inicio del cierre de la sutura.

En general, desde el punto de vista etiopatogénico, podemos considerar dos tipos de craneosinostosis aisladas o no sindrómicas: *primarias* y *secundarias*. Las primeras serían aquellas en las que no se encuentra un factor etiológico responsable. Se han propuesto distintos mecanismos para explicar su desarrollo. Moss (50) consideró que una anomalía primaria en la base del cráneo produciría de forma secundaria una alteración en la transmisión de las fuerzas motivadas por el encéfalo en crecimiento a la bóveda craneal a través de las bandas durales, dando lugar así a la aparición de una craneosinostosis. Para Parker y Powers, diversas alteraciones mesenquimales en el desarrollo embrionario darían lugar a anomalías tanto de la base como de la bóveda craneal.

Entre las secundarias se han descrito numerosos factores que se asocian a la aparición de una craneosinostosis. Como se ha dicho con anterioridad, en la mayor parte de los casos las craneosinostosis no sindrómicas tienen un origen heterogéneo tanto desde el punto de vista etiológico como fisiopatológico. Así, se han identificado:

A. Causas prenatales

- a. Anomalías genéticas: se han descrito múltiples anomalías genéticas asociadas a la aparición de una craneosinostosis. Se trata en general de ganancias o pérdidas de material cromosómico en forma de duplicaciones o deleciones que afectan a cualquiera de las 23 parejas de cromosomas, incluidos los sexuales, aunque no se han asociado al cromosoma Y. En algunas anomalías la craneosinostosis es un hecho constante [e.g. dup (3q),

del 7(p)] mientras que en otras es una asociación posible pero infrecuente [e.g. dup(5p), del (6)(q22.2q23.1), del (8q), dup (15q)]. Una exhaustiva revisión de la literatura ha mostrado trece (13) aberraciones cromosómicas descritas en dos o más pacientes afectados por una craneosinostosis simple. Junto a regiones conocidas por estar relacionadas con genes involucrados en la aparición de craneosinostosis, como una duplicación 5p35 (MSX2) o una delección 7p21 (TWIST1) (191, 308, 309), se han descrito regiones cromosómicas involucradas en el desarrollo de la bóveda craneal, incluyendo TGFB2 (1q41), FGF2 (4q26), IGF2R (6q26), IGFBP1/IGFBP3 (7p13) e IGF1R (307). IGF1R, localizado en el gen 15q26.3 es un receptor del factor del crecimiento tirosín quinasa, con una clara homología con el receptor de insulina (INSR). Sirve como receptor tanto para IGF-1 como para IGF-II. IGF-I e IGF-II se expresan en las suturas craneales en desarrollo, donde regulan el crecimiento óseo e incrementan la expresión en respuesta a fuerzas tensiles de tracción (313, 314, 315). En un modelo *in vitro* de sutura explantada en ratones, se ha demostrado que un aporte exógeno de IGF-I incrementaba la expresión de osteocalcina, osteoponina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I (316). Además, ante aumentos en sangre de tiroxina (estados hipertiroides), una causa reconocida de craneosinostosis secundaria postnatal en seres humanos, se produce un aumento de la expresión de IGF-I en la sutura sagital (317). Probablemente, una ganancia de función en IGF1R como ocurre en trisomías/tetrasomías que afectan a IGF1R podría estar implicada en la aparición de craneosinostosis no sindrómicas por un mecanismo de proliferación, anti-apoptosis, y estimulación de la

osteogénesis (148). Se han descrito trisomías y tetrasomías del cromosoma 15q25-qter (la región donde se encuentra incluido el locus IGF1R) en pacientes con craneosinostosis sagital, metópica y multisutural (307), lo que indicaría un papel potencial de IGF1R en la fusión prematura de las suturas. Se ha descrito también un exceso de crecimiento ponderoestatural postnatal en pacientes que tienen una copia extra del gen de IGF1R (311), mientras que se conoce un retraso en el crecimiento cuando los pacientes presentan una monosomía 15q26 (pérdida de función del locus IGF1R) (312). Ambos datos serían consistentes con la teoría de un efecto dosis dependiente de este gen regulador (estimulador) del crecimiento.

- b. Herencia familiar: aunque la mayor parte de las craneosinostosis múltiples son esporádicas, se han descrito hasta un 8% de casos de agregación familiar, más frecuente en la escafocefalia, y que siguen generalmente un patrón autonómico dominante con penetrancia y expresividad variable (59).
 - El estudio de Lajeunie (59) sobre la incidencia de craneosinostosis en gemelos, muestra que en gemelos monozigotos la concordancia de la enfermedad (es decir, casos en que los dos hermanos estuvieran afectados) era sólo del 30%, lo que deja un amplio lugar a los factores medioambientales como etiología de las craneosinostosis aisladas (no sindrómicas). Sin embargo, esta concordancia era mayor que en gemelos dizigotos, lo que permite deducir que existe un factor genético subyacente. Probablemente, la craneosinostosis simple es una enfermedad poligénica (múltiples genes con baja penetrancia) que se ve influida en su aparición por

la presencia de factores medioambientales que afectan al fenotipo final (59). Más adelante se revisan en profundidad los posibles genes involucrados y los mecanismos moleculares que podrían estar implicados en la aparición de una craneosinostosis no sindrómica.

- c. Teratógenos: difenilhidantoínas; valproico (285); retinoides; metotrexate; fluconazol; ciclofosfamida; oximetazolina (?). Otras causas ambientales que se han relacionado con la aparición de craneosinostosis simples son el hábito tabáquico materno (282, 284), la profesión de los progenitores, (283) o el hecho de la madre viva a gran altitud (282)
- d. Constricción de la cabeza fetal: Graham y colaboradores sugirieron que la restricción intrauterina de la cabeza fetal podría ser una causa de sinostosis sagital precoz (15, 280, 281). En este contexto, la aparición de gestaciones múltiples, bandas amnióticas (286), alteraciones en la anatomía uterina (útero bicornue, miomas uterinos...), prolongación de periodo expulsivo durante el parto,... serían factores que podrían relacionarse con la aparición esporádica de algunas craneosinostosis simples. Algunos estudios realizados en animales apoyan esta idea, y podría deberse a un incremento en la expresión de TGF β en las suturas afectadas (15)
- e. Disminución del movimiento fetal: malformaciones fetales; malformaciones del SNC, abuso de sustancias tóxicas por la madre durante el embarazo.
- f. Ausencia de expansión encefálica fetal: malformaciones del SNC (holoprosencefalia, encefalocele, microcefalia),

- g. Alteraciones en la dinámica del LCR fetal: mielomeningocele; derivación ventriculoperitoneal.
- h. Otras: infecciones; traumatismos; tumores congénitos.

B. Causas perinatales

Se ha descrito un solo caso en la literatura en la edad pediátrica de sinostosis sagital precoz asociada a un meningioma de la fosa craneal anterior. La hiperostosis asociada al tumor y las anomalías en la lámina cribosa del etmoides se han propuesto como factores etiopatogénicos relacionados (51).

C. Causas postnatales

- a. Trastornos metabólicos: hipertiroidismo; avitaminosis D; osteodistrofia; hipofosfatemia
- b. Mucopolisacaridosis: síndrome de Hurler; síndrome de Morquio; déficit de β -glucuronidasa; mucopolidosis III; déficit de α -D-manosidasa.
- c. Trastornos hematológicos: talasemia; anemia de células falciformes; policitemia vera; ictericia hemolítica congénita.
- d. Yatrogenia: hidrocefalia y shunt.

d.- Mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de las suturas y la bóveda craneal. Relación con las craneosinostosis.

En condiciones normales el cierre de las suturas craneales se produce de forma sincronizada en el periodo postnatal, permitiendo que el cráneo (la bóveda y la base) alcance su tamaño normal y que el cerebro y su continente, el cráneo, posean una relación adecuada. En las craneosinostosis, la fusión precoz de los huesos del cráneo produce una restricción en determinadas regiones, produciendo un crecimiento desmesurado y anómalo

en el resto, lo que da lugar a las deformidades secundarias acompañantes de las craneosinostosis.

Entre las causas de la aparición de una craneosinostosis se han identificado la alteración de determinados genes que codifican los *homeobox* que contienen los factores de transcripción *MSX-2*, *TWIST* y *FGFR1*, -2 y -3 (67, 81, 83, 149). Las mutaciones en *MSX-2* y *FGFR-1*, *FGFR-2* y *FGFR3* producen una ganancia de función de genes por mecanismos tanto ligando dependientes, como independientes (156, 158). Las mutaciones encontradas en el gen *TWIST* producen una craneosinostosis probablemente por una pérdida de la función *TWIST* (157). Tanto *MSX-2*, como *TWIST* y los *FRFRs*, se expresan en múltiples localizaciones durante el desarrollo embrionario. Sin embargo no se conoce demasiado sobre su función en el desarrollo de la bóveda craneal y las suturas. Algunos estudios de análisis de hibridación *in situ*, así como de sistemas de cultivo *in vitro*, han permitido conocer algo más sobre los tejidos y las células donde se expresan estos genes, y sobre la presencia e interacción entre los diversos tejidos y moléculas (149). De esta forma, y con el empleo de marcadores específicos de las células precursoras de osteoblastos, se ha podido demostrar que los genes que causan una craneosinostosis se expresan de una manera única espacio-temporal (149).

El hueso de la bóveda craneal (frontales, parietales e interparietales) se forma como hemos visto mediante osificación intramembranosa, un proceso en el cual los osteoblastos se diferencian directamente desde células precursoras mesenquimales. El estudio de dos de los marcadores osteoblásticos, *Runx-2* y *BSP*, en el modelo murino permite conocer parte del proceso de osificación y desarrollo suturario. *Runx-2* (también llamado *Cbfa1*, o factor alfa 1 de unión nuclear) es un factor de transcripción que regula la diferenciación de los osteoblastos. Se une a promotores de diversos genes que codifican proteínas osteoblásticas,

incluyendo la osteocalcina. *Runx-2* se expresa por los osteoblastos y se cree que es un marcador precoz de diferenciación osteoblástica. Se detecta inicialmente en la región de los cartílagos temporales, en el mesénquima craneal, ínfero-lateralmente al cerebro en desarrollo (149). Desde estos centros de osificación de los huesos frontales y parietales, la expresión se extiende rápidamente hacia el ápex del cráneo, de modo que los frentes osteogénicos de ambos lados del cráneo, se aproximan hasta formar una sutura consistente en dos frentes osteogénicos con un mesénquima intermedio (figura 7. GRAFICOS).

Bsp (bone sialoprotein o sialoproteína ósea) es una proteína de la matriz extracelular producida por osteoblastos. Se cree que juega un factor primordial en la mineralización del hueso. La transcripción más precoz de *Bsp* se localiza inmediatamente posterior a *Runx-2*, y en una localización muy similar a ésta última, lateralmente a los cartílagos temporales, en una banda medial y superior a las vesículas ópticas, con extensión posterior hacia el occipital (159, 160). *Bsp* se expresa en todos los huesos de la bóveda, principalmente en la porción externa de los mismos (149). Por el contrario, los osteoclastos se localizan únicamente en la porción endocraneal (160). Por lo tanto, podemos definir que la bóveda craneal se expande como consecuencia de un delicado equilibrio entre aposición y resorción ósea, que mantiene el grosor y la forma. En estadios más tardíos (E17 embrionario), tanto *Runx-2* como *Bsp* se restringen a áreas de alta actividad osteogénica, fundamentalmente los extremos óseos en las suturas. Podemos considerar que *Runx-2* es un marcador osteoblástico precoz (expresado por preosteoblastos y osteoblastos maduros), mientras que *Bsp* sería un marcador de osteoblastos tardío, visible sólo en células próximas a la superficie externa del hueso.

Respecto a los factores de señalización *FGFR1*, *FGFR2*, y *FGFR3*, y los *TWIST* y *MSX-2*, se han identificado diferentes patrones de expresión sobrepuestos. Excepto para las

isoformas *Fgfr1b* y *Fgfr3b*, todos los *Fgfr* se expresan en los frentes osteogénicos de las suturas de los huesos de la bóveda. Las proteínas de transcripción del *Fgfr2c* se expresan con particular intensidad. *Fgfr3b* y *Fgfr3c* se encuentran fundamentalmente en el cartílago, mientras que las transcripciones de *Fgfr2b* se detectan en el periostio y pericondrio. En contraste con la expresión de receptores, el mRNA del *Fgfr2* se localiza en el mesénquima intersutural, entre los huesos de la bóveda, aunque también (débilmente) en éstos últimos y en las meninges subyacentes (160). *Msx-2* se expresa en el mesénquima suturario y en la duramadre subyacente (figura 7. GRAFICOS)

Precozmente en el desarrollo de la cabeza en el embrión (estadios E10-11) *TWIST* se expresa intensa y extensamente en el mesénquima del primer y segundo arcos branquiales, y en el mesénquima craneal, justo bajo el epitelio. Más tardíamente (estadios E15) la expresión es más recortada y se localiza fundamentalmente en el mesénquima intersuturario, entre los frentes osteogénicos. *TWIST* se expresa por células osteoprogenitoras en los bordes óseos suturarios, pero no por preosteoblastos. Por tanto, se puede decir que a medida que los osteoblastos se diferencian desde células mesenquimales a células osteoprogenitoras, de estas a preosteoblastos y finalmente a osteoblastos maduros, su perfil de expresión genética varía. Inicialmente expresarían *TWIST* y *Msx-2*, y posteriormente *Fgfr2* y *Msx-2*.

Estudios *in vitro* han demostrado que las mutaciones en los genes de los receptores de FGF están implicados en la aparición de las craneosinostosis (161). Estas mutaciones inducirían la expresión del gen de *Msx-1* en el tejido suturario, mientras que BMP4 induciría tanto la expresión de *Msx-1* como de *Msx-2*. Además, BMP2 induciría la expresión del mRNA de *Msx-2* (149). A su vez, FGF2 podría inducir la activación del

mRNA de *TWIST* (162). Todos estos serían factores implicados en la osteogénesis precoz a nivel de la sutura.

BASES MOLECULARES DE LA CRANEOSINOSTOSIS: En las craneosinostosis aisladas, no sindrómicas, junto a una serie de suturas permeables se produce el cierre prematuro de tan sólo una de ellas. Esto hace suponer la existencia de una alteración somática local que subyacería bajo estos fenotipos, posiblemente estimulada por la expresión alterada y anómala de los genes involucrados en la señal osteogénica. Este hecho es particularmente evidente en las craneosinostosis monosuturales, donde una malformación craneal local afecta a una única sutura en organismos (pacientes) con un desarrollo, por otra parte, normal. Los datos de la literatura permiten soportar la existencia de diferencias locales en la actividad de la red celular que actúa durante el proceso de osteogénesis, como resultado de una expresión genética diferente entre los tejidos “normales” respecto a los “patológicos” de la bóveda craneal de los pacientes con craneosinostosis aisladas (234, 235, 236). Sin embargo, hasta la fecha no se ha conseguido aclarar la patogénesis del mecanismo molecular que subyace en la regulación local de la osificación endomembranosa de los huesos de la bóveda craneal.

El estudio de los patrones de expresión genética no sólo proporciona información del estadio en el cual se expresan estos genes (cuyas alteraciones son causantes de las craneosinostosis) durante la diferenciación osteoblástica y el desarrollo de la sutura, sino que permite también hipotetizar sobre como interaccionan estos genes entre sí. Para ello se han desarrollado modelos *in vitro* (cultivos osteoblásticos murinos y en gérmenes dentarios en desarrollo) que intentan identificar mediadores diana de las BMPs y los FGFs (149, 162, 163). Conocemos que en estadios tardíos embrionarios (E15), BMP-2 y BMP-4 inducirían la sobre-expresión de *Msx-2*, mientras que FGF2 lo haría con *Twist* (164).

A) *FGFRs*: se han descrito mutaciones en *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* como causantes de craneosinostosis, tanto sindrómicas como aisladas. La mayor parte de ellas son mutaciones sin sentido, con un pequeño grupo de inserciones y deleciones (165). Es interesante comprobar como la misma mutación en genes diferentes puede producir fenotipos similares. Por ejemplo, la sustitución de una Pro por una Arg (Pro → Arg) en la región de ligando entre el segundo y el tercer bucle *inmuglobulina-like* puede causar un síndrome de Pfeiffer en *FGFR1*, un síndrome de Apert en *FGFR2* y una craneosinostosis de Muenke en *FGFR3*. Aún más, el mismo síndrome se puede producir por mutaciones en diferentes genes, como por ejemplo en el síndrome de Pfeiffer, que puede ser debido a mutaciones tanto en *FGFR1* como *FGFR2*. Existe suficiente evidencia sobre el hecho de que las mutaciones en los genes *FGFR* producen craneosinostosis por una activación de dichos receptores que son independientes del ligando (166, 167). La aparición de una mutación en los receptores de FGF (*FGFR*) podría producir una reducción en la disociación del ligando, una alteración en las uniones covalentes entre ellos y de los enlaces de hidrógeno transmembrana, una afinidad elevada por los ligandos FGF, que conducirían a una expresión ectópica de FGFR2b, y un incremento de la diferenciación celular en la bóveda craneal y finalmente de la formación de matriz ósea (168,169). Además, las líneas celulares osteoblásticas con las mutaciones de Apert o Crouzon muestran una inhibición de la diferenciación celular y una inducción excesiva de apoptosis (170).

Se han desarrollado diferentes modelos murinos con alteración de los FGFR. La anulación del gen de *FGFR1*, así como la delección del tercer bucle *immunoglobulina-like* del *FGFR2* no han sido útiles, debido a que se producía la muerte precoz de los individuos antes de la aparición del desarrollo esquelético (171, 172). Sin embargo, los ratones portadores de la mutación del síndrome de Pfeiffer (Pro250Arg) en *FGFR1* muestran fusión prematura de las suturas de la bóveda craneal (173). Recientemente, ratones modificados portadores de una pérdida parcial en *FGFR2c*, muestran una craneosinostosis coronal (174). Sorprendentemente, estos ratones exhiben unas órbitas planas, aparentemente originadas por un cierre precoz de suturas diferentes a las de la bóveda, sobre todo de los huesos maxilar, cigomático y temporal. Apparentemente, este fenotipo parecería estar en contradicción con las mutaciones encontradas en los pacientes con craneosinostosis sindrómicas, donde existiría una ganancia de función. Sin embargo, la pérdida parcial de *FGFR2c* confiere una ganancia de función en la zona de empalme (*splice*) alternativo del receptor *FGFR2b*. Esta sobre-regulación de *FGFR2b* en las suturas produciría un fenotipo de craneosinostosis. Esta es la teoría de Oldridge que demostró una expresión ectópica de *FGFR2b* en líneas celulares fibroblásticas en un paciente con una mutación en el bucle *immunoglobulina-like* IIIc de *FGFR2* (175).

- B) *Msx-2*: al igual que las mutaciones *FGFR*, las mutaciones en el gen de *MSX2* parecen producir una craneosinostosis por ganancia de función. La craneosinostosis tipo Boston, observada en una única familia se produce por una sustitución Pro148His en el gen *MSX2*. Esta mutación facilita una unión más potente del DNA, con una reducción de la capacidad de disociación del

ligando, lo que tiene lugar sin alterar la especificidad de la diana (177). Los ratones transgénicos deficientes en *Msx-2* exhiben defectos de proliferación de los osteoprogenitores en la bóveda craneal, y tienen por tanto defectos en la osificación del cráneo y forámenes parietales persistentes. Este fenotipo recuerda al de haplo-insuficiencia *MSX2* del humano, que produce defectos parietales (foramen interparietal persistente) (178, 157). Los ratones transgénicos que sobre-expresan la mutación *MSX2* parecen tener diferentes fenotipos dependiendo de cual sea el promotor utilizado. Una cadena exhibe formación de hueso precoz y cierre prematuro de las suturas (179), mientras otra muestra defectos craneofaciales, incluyendo una aplasia del hueso parietal (180). Se ha propuesto que estas diferencias son dependientes de la dosis de *MSX2*, de forma que elevaciones moderadas de *MSX2* causarían un aumento de la formación de hueso en la bóveda craneal (157, 179). Recientemente, ratones transgénicos con sobre-expresión de *Msx2* han mostrado un aumento de los precursores osteogénicos en el frente osteogénico de la sutura (179); por tanto, parece que el crecimiento óseo precoz fuera debido a un aumento en el pool de osteoblastos potenciales que conducirían finalmente a un aumento en la osteogénesis.

- C) *Twist*: las mutaciones en *TWIST* producen el síndrome de Saethre-Chotzen, que se caracteriza por craneosinostosis y anomalías (fusiones y desviaciones) en los miembros. A diferencia de las mutaciones de *FGFR* o *MSX2*, en este caso existen extensas delecciones o mutaciones sin sentido. Esto, unido al hecho de que los ratones heterocigotos para *Twist* exhiben fenotipos particulares en cráneo y extremidades, similares a los individuos con Saethre-Chotzen, indica

que éste último síndrome está producido por una disminución de la función de TWIST.

Se piensa que *Drosophila Twist* es el regulador superior de DFR1, un receptor homólogo de *Drosophila* FGF-R (176). En modelos heterocigotos para *TWIST* se ha encontrado que la proteína *FGFR2* se distribuía anómalamente en una localización ectópica en la región central del mesénquima de la sutura en formación. El mRNA de *Fgfr2c* se expresa intensamente en condiciones normales por osteoblastos en diferenciación en el frente osteogénico de la sutura, y en mucha menor cantidad en el mesénquima central. Es interesante resaltar que ahí es donde se expresa normalmente el mRNA de *Twist*. Parecería por tanto que a medida que los niveles de *Twist* descienden, se altera la distribución de FGFR (149). Con todo ello, parece razonable proponer que tanto FGFR como *TWIST* forman parte del mismo proceso. Puesto que la adición exógena de FGF2 induce la expresión de *TWIST*, podría decirse que la señal/regulación de FGF actúa tanto en sentido ascendente como descendente de la vía de TWIST.

D) *LIM-LMP*: la proteína de mineralización LIM (*LMP*) es una molécula de reciente caracterización involucrada en el programa de diferenciación osteoblástica (237, 238). LMP se describió y clonó originalmente a partir de osteoblastos de la calvaria en múridos estimulados con glucocorticoides. Se trata de una molécula capaz de inducir la activación de la vía de señalización de las BMP (237, 239, 240). LMP está codificada por los dominios PDZ y LIM del gen 7 (PDLIM7, GeneBank Accession NM_203352), que se encuentra en diversas especies de vertebrados (237). En el ser humano se transcriben tres

dominios diferentes a partir del gen de codificación LMP, a saber: LMP1, que es la de mayor longitud de transcripción y codifica la isoforma de la proteína en toda su longitud incluyendo los dominios conservados de PDZ y LIM además de una región no conservada, y que posee una más que demostrada capacidad osteogénica; LMP2, que carece de aproximadamente 100 nucleótidos dentro de la región no conservada, y que no induce la formación de hueso; y finalmente la isoforma LMP3, que es el resultado de un complejo proceso de transformación post-transcripcional que produce un péptido más pequeño, carece de todos los dominios de LIM y mantiene una secuencia no conservada menor (240, 241, 242). A pesar de la falta de casi dos tercios de la longitud total de la isoforma LMP3, esta mantiene propiedades osteogénicas (242). De hecho, se ha demostrado que LMP3 es capaz de inducir diferenciación osteogénica y formación de hueso nodular en cultivos de preosteoblastos, células madre mesenquimales y fibroblastos (238, 243, 244, 245). Hasta la fecha ha conseguido demostrarse la expresión de LMP en el ser humano en tejidos de la cresta ilíaca del hueso, en células de la pulpa dentaria, en células epiteliales alveolares del pulmón y en las suturas de la bóveda craneal (246, 247, 248, 249). La señalización mediada por LMP involucra la actividad transcripcional de moléculas osteo-específicas cuyo papel en la patogénesis de las craneosinostosis está sobradamente demostrado. En un elegante estudio de Watanzzi y cols. (249) se ha demostrado la presencia de células madre mesenquimales en la bóveda craneal, y que estas desarrollan una diferenciación hacia osteoblastos y hacia la formación de hueso en las suturas por la mediación de LMP. La expresión de LMP también se veía aumentada en la región de las

suturas sinostóticas respecto a las permeables no patológicas. Cuando se inhibía LMP mediante sondas de mRNA específicas (249), disminuía a la vez la transcripción de factores osteoespecíficos. Aún más interesante: en cultivos de células mesenquimales procedentes de suturas patológicas, la inhibición de LMP conseguía restaurar un fenotipo fisiológico, disminuyendo la inducción osteogénica y la mineralización de la matriz extracelular. Diferentes estudios (249, 250, 251) indican que las células mesenquimales provenientes de los bordes suturarios exhiben un fenotipo osteoblástico, pues expresan moléculas como el colágeno tipo I, la osteonectina, sialoproteína ósea y osteocalcina, junto con fosfatas alcalina. Estas células están sometidas a una disminución de los índices de proliferación que es edad dependiente. Esto explica la razón de la alta prevalencia de craneolacunias en pacientes intervenidos a partir del año de edad cuando se dejan defectos craneales amplios.

El efecto de la inhibición de LMP es también evidente en la expresión de factores de transcripción ósteo-específicos que se reconocen como dianas de LMP. La expresión de RUNX2 disminuye de forma precoz tras la silenciación (inhibición) de LMP. De forma más tardía ocurre lo mismo con OSX. RUNX2 representa a los factores de transcripción cascada abajo (*downstream*) para las principales vías de activación osteogénica y de diferenciación de las células mesenquimales (252, 253, 254). OSX es un factor de transcripción esencial para la diferenciación de los osteoblastos y la homeostasis ósea, y uno de las dianas en la cascada de LMP (252). Se supone que LMP es capaz de iniciar y desencadenar una amplia cascada osteogénica principalmente a través de reacciones proteína-proteína intracelulares que finalmente resultaría en la

activación de RUNX2 y OSX (255). Parece demostrado que las isoformas LMP1 y LMP3 inducen la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales de la matriz estromal, fibroblastos, y pre-osteoblastos a través de la activación transcripcional de la familia de las BMP (fundamentalmente BMP-2, BMP4 y BMP7) y de la proteína TGF β 1 (243, 255, 256). Algunas evidencias recientes parecen implicar también a LMP1 en la regulación de la proliferación de las células mesodérmicas embrionarias (257).

BMP2 se encuentra entre los genes que se expresan diferencialmente en los tejidos de la sutura sinostótica en comparación con las células de las suturas permeables de la bóveda normal. Se encuentra involucrada en el desarrollo craneal mediante la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis de los osteoblastos de la bóveda craneal humana. Podrían encontrarse una activación de las señales BMP-dependientes en las células de las suturas fusionadas. Además, parece que los factores de transcripción osteoespecíficos OSX y RUNX2 son dianas directas de LMP en las células madres mesenquimales de la bóveda craneal. La actividad de RUNX2 es necesaria para un correcto desarrollo de la función osteogénica de las células mesenquimales, y regula además la expresión del gen asociado a las craneosinostosis NELL1, durante el desarrollo craneofacial (258, 259, 260).

La isoforma LMP3, si bien está menos expresada en las células madre mesenquimales de la sutura, muestra una mayor propiedad de diferenciación en las suturas patológicamente cerradas, lo que permitiría inferir que LMP3 estaría específicamente involucrada en el proceso de cierre de las suturas (249). Podría

estar también implicada en la diferenciación de los progenitores pre-osteoblásticos de la bóveda hacia osteoblastos, e inducir por tanto la síntesis de la matriz extracelular durante la morfogénesis y patogénesis de las suturas (262).

Tomando todos estos datos en cuenta podría afirmarse que LMP se encuentra íntimamente involucrado en los mecanismo moleculares que actúan sobre la morfogénesis de las suturas y la aparición de craneosinostosis aisladas no sindrómicas. Hasta la fecha no se ha asociado ninguna enfermedad ósea genética a alteraciones del gen de LMP, aunque se encuentra implicada en los mecanismos de señalización intracelular que se desarrollan durante el proceso osteogénico. Las mutaciones en las moléculas de señalización BMP, que son las dianas más reconocibles de LMP, están involucradas en diferentes fenotipos esqueléticos (253). Aunque se reconoce una interacción molecular intrincada entre FGF-, BMP-, y TGF- y las vías de señalización relacionadas con WNT, hasta la fecha no han podido demostrarse interacciones directas entre LMP y los genes asociados a las craneosinostosis sindrómicas como FGFRs, y TWIST1 (243).

e.- Análisis genético de las craneosinostosis no sindrómicas

Las craneosinostosis no sindrómicas son un grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas, de causa habitualmente multifactorial. Se piensa que cada craneosinostosis que afecta a una sutura (por ejemplo la escafocefalia o la plagiocefalia) es un enfermedad diferente. Se postula que las craneosinostosis no sindrómicas tienen un fuerte componente genético, con interacciones entre genes y factores ambientales que aún

se desconocen. Hasta la fecha se han descrito raras mutaciones en casos aislados de craneosinostosis no sindrómicas en genes de FGFR2, TWIST1, FREM1, LRIT3, EFNA4 y duplicaciones de RUNX2 (150, 154, 288, 289, 290, 291, 292, 293).

Un reciente estudio de asociación genómica entre familiares y pacientes de escafocefalia ha encontrado una fuerte asociación entre la aparición de la sinostosis sagital precoz y dos regiones próximas a los genes que codifican las proteínas BMP2 y BBS9 (una región de 120-kb próxima a BMP2 circundada por rs1884302 y rs6140226 y otra región dentro de BBS9 entre rs10262453 y rs17724206) (294). El locus en el cromosoma 20 se localiza en la vecindad de BMP2, que juega un papel en el desarrollo del esqueleto. BMP2 es un miembro de la superfamilia de los TGF β , que activan SMAD1, SMAD5 y SMAD8, y junto a otros factores de transcripción osteogénica, tales como RUNX2, regula finalmente el desarrollo y maduración de los osteoblastos (295). Un estudio describió que la pérdida de función de BMP2 con la mutación Ser37Ala se asociaba a osteoporosis (296). De esta forma, puede especularse que la ganancia de función en BMP2 podría provocar una osificación acelerada, y finalmente una craneosinostosis (295). El otro locus asociado con la escafocefalia en éste estudio está en el cromosoma 7p14, en el intrón de la región BBS9. BBS9 es un componente del complejo multiproteína BBSoma, que juega un papel fundamental en el transporte intraflagelar y en el movimiento de partículas dentro y fuera de los cilios. BBS surge de defectos de los cilios primarios que funcionan como una plataforma para muchos eventos de señalización fundamentales que incluyen al menos a PDFGR- α , *hedgehog*, EGF y el receptor 5-HT6 de la serotonina (297, 298, 299, 300). Aunque BBS no se asocia a fenotipos suturales, sí lo hace con un fenotipo esquelético (polidactilia) y con anomalías orofaciales (301). Debe destacarse que una señalización

aberrante de PDGFR- α y EGF o *hedgehog* está implicada en el desarrollo craneofacial (297, 298, 299, 300). Además se ha demostrado que la señalización por FGF regula la longitud de los cilios y su función durante el desarrollo de algunos vertebrados marinos inferiores (302, 303, 304, 305, 306). Por tanto es factible creer que las mutaciones en los genes FGFR causantes de craneosinostosis por ganancia de función tengan también relación con una señalización aberrante o un ensamblaje anómalo ciliar. Aún no se ha demostrado que las mutaciones ganantes de función –o sobre-expresión- de BSS9 influya en la fusión de las suturas, sin embargo estos hallazgos permiten prever una relación directa (295).

Aunque se han identificado anomalías asociadas entre pacientes con craneosinostosis simples, tales como aumento de la presión intracraneal, dificultades de aprendizaje (en la escafocefalia) (287), estrabismo y ambliopía (plagiocefalias) o malformación de Chiari (trigonocefalia, escafocefalia), estas asociaciones no tienen a fecha de hoy una clara explicación de causa genética, y podrían deberse a fenómenos secundarios tras el cierre de una sutura craneal. La dificultad para conocer las bases genéticas de las craneosinostosis simples puede explicarse por la baja incidencia de la enfermedad, porque la mayor parte de estos pacientes no se someten a un estudio clínico y genético exhaustivo, y sobre todo, porque a menudo existe un solapamiento clínico entre pacientes con craneosinostosis no sindrómicas y las formas más leves de Crouzon, Saethre-Chotzen o Muenke.

En el caso de las craneosinostosis sindrómicas se conocen con propiedad las alteraciones genéticas implicadas, y se han descrito hasta la fecha más de 180 síndromes que manifiestan una craneosinostosis en su espectro clínico. Aproximadamente la mitad de ellas siguen un patrón Mendeliano de herencia (181, 182, 183). Se han descrito mutaciones

en FGFR1, FGFR2 y FGFR3 en pacientes con síndrome de Crouzon, Jackson-Weiss, Pfeiffer, Apert y Beare-Stevenson. En pacientes con diagnóstico de Crouzon, Pfeiffer y Jackson-Weiss se han identificado incluso mutaciones idénticas en FGFR2 (v. gr. C278F, G298P y C342T), lo que indicaría que estas entidades podrían formar parte de un mismo trastorno genético con diferentes modificadores ambientales o genéticos (184, 185, 186). La misma mutación FGFR2 está descrita en pacientes no relacionados con síndrome de Pfeiffer y de Apert (187). Se da incluso la posibilidad de que diferentes mutaciones en los genes de FGFR1 y FGFR2 den lugar a un mismo síndrome de Pfeiffer (188, 189). Todo ello nos indica un solapamiento clínico y genético de estas enfermedades, que responden a procesos etiopatogénicos similares que pueden desencadenarse por la activación de diferentes vías. La mayor parte de los síndromes de Saethre-Chotzen se deben a mutaciones del TWIST (188, 189, 190, 191), mientras la craneosinostosis tipo Boston se debe a la mutación P148H en el gen MSX-2 (192).

Un estudio detenido de los pacientes con craneosinostosis no sindrómicas podría identificar un subtipo de casos con anomalías asociadas o con retraso psicomotor que pudieran corresponder a síndromes diferentes y no pudieran encajarse dentro de una craneosinostosis simple (151). Debe tenerse en cuenta que algunos síndromes atípicos o de expresión fenotípica leve (especialmente el Muenke o algunos casos de Saethre-Chotzen) pueden simular una sinostosis coronal, por lo que en este caso debería realizarse un estudio de mutación genética sobre TWIST y FGFR3 (figura 8. GRAFICOS) (152). Obviamente, estos casos deben separarse en cuanto a diagnóstico y pronóstico de las verdaderas craneosinostosis simples (193).

Las bases genéticas de las craneosinostosis sagitales no sindrómicas permanecen desconocidas. Se han descrito hasta 30 síndromes que pueden cursar con una escafocefalia.

En la mayor parte de ellos los genes implicados en su aparición son diferentes a los FGFR, TWIST y MSX2 (tabla 3. GRAFICOS). En dos casos aislados en la literatura se ha encontrado una alteración en el gen de FGFR2 (una mutación A315T y otra A1576G en FGFR2) (193, 194). En el segundo caso se trataba de una familia en la que tres generaciones se encontraban afectadas por una escafocefalia, si bien presentaban otros hallazgos concurrentes: escafocefalia, macrocefalia, retrusión maxilar y retraso psicomotor leve, lo que diferenciaría estos casos de las escafocefalias “simples”. La ausencia de proptosis ocular y anomalías orbitarias permitió a los autores descartar un síndrome de Crouzon (194). El estudio genético en las escafocefalias simples de los *loci* correspondientes a los genes afectados en las craneosinostosis múltiples, permite descartar en todos los casos una anomalía en los genes que codifican para FGFR1 (exon IIIa), FGFR2 (exones IIIa y IIIc), FGFR3 (exon IIIa), y toda la secuencia de codificación de TWIST (182, 183).

Este estudio en escafocefalias simples se ha ampliado a la búsqueda de mutaciones en todas las regiones de codificación de otros 11 genes candidatos (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST 1, TWIST2, MSX2, FGFR1, SNAIL, SLUG, NELL1 y RUNX2) (151). No han podido identificarse polimorfismos de nucleótidos no sinónimos en FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST, TWIST2 y SLUG. En MSX2, FGFR1 y SNAIL se identificaron varios de éstos polimorfismos, pero se encontraban también presentes en individuos no afectados, por lo que no queda clara su significación. También en RUNX2 y NELL1 se identificaron varios polimorfismos en nucleótidos no sinónimos en algunas raras familias, que podrían interpretarse como variantes “predisponentes a la enfermedad”.

Un estudio en 89 familias con un hijo afectado de escafocefalia simple y progenitores libres de enfermedad, los estudios de asociación genética con secuenciación de nucleótidos

entre diferentes genes potencialmente implicados, estableció una asociación entre ALX4, NELL1 y FGFR2 (152).

Otro estudio de resecuenciación de regiones de codificación centrada en 27 genes plausibles de 186 casos de craneosinostosis simples no sindrómicas (307), reveló tres nuevas y dos raras mutaciones de secuencias (R406H, R595H, N857S, P190S, M446V) en el receptor del factor I de crecimiento insulina-like (IGF1R). Los residuos R406H y R595H posiblemente crean proteínas con una porción de su superficie hidrófoba que al actuar con una gran multiproteína del tipo de fibronectina prolongaría su supervivencia e incrementaría la señal de IGF1R con una mutación del tipo ganancia de función (310).

Todos estos estudios apuntan a que la regulación ascendente de las vías de señalización intracelular mediadas por FGFR deben jugar un papel en la aparición de las craneosinostosis no sindrómicas, incluida la escafocefalia. Esta regulación *upstream* estaría originada por variantes en el ADN de diferentes miembros de la cascada de los FGFR. Muy probablemente, las variantes de ADN con efectos más potentes producirían craneosinostosis de herencia mendeliana de un solo gen (195), mientras que las craneosinostosis no sindrómicas resultarían del efecto de la combinación de distintas variables, con una penetrancia incompleta y la posible influencia de factores ambientales (152, 194).

1.6 LA ESCAFOCEFALIA

La escafocefalia se produce por un cierre precoz de la sutura sagital. La prevalencia de esta craneosinostosis es de aproximadamente 190 por cada 1000000 de nacimientos (1,9/00) (59). Aproximadamente el 72 % de los casos son esporádicos. La relación varón/hembra es de aproximadamente 3,5/1. No se ha relacionado con la edad paterna o

materna. Se ha observado agregación familiar en un 6% de los casos (22/366) (59) y estos datos eran consistentes con una herencia autonómica dominante con un 38% de penetrancia. En los casos de incidencia esporádica la constricción al movimiento intrauterino se ha identificado como un factor habitual. En gemelos, su presentación es del 4,8% aunque sólo se ha descrito una pareja de gemelos monocigotos afectados ambos por escafocefalia (59). Otras series han encontrado una relación varón/ hembra de 7/3 (60) e incluso 4/1 (61).

FORMAS CLÍNICAS DE LA ESCAFOCEFALIA

La escafocefalia es la craneosinostosis más frecuente y se caracteriza por una serie de deformidades más o menos constantes y reconocibles, cada una de las cuales *-una vez establecidas-* precisa un tratamiento quirúrgico específico.

El término escafocefalia fue acuñado por Baer en 1860 (328), y significa cabeza en forma de quilla o bote (gr. σκαφοζ, barco).

El cierre prematuro de la sutura sagital da lugar a un cráneo alargado en su diámetro anteroposterior. Dependiendo de la permeabilidad de la fontanela anterior, del punto de inicio y la secuencia de cierre de la sutura, dichas deformidades varían. Por ejemplo, el cierre parcial de la sutura sagital en su tercio medio puede dar lugar en algunos casos a una deformidad en silla de montar que se denomina *clinocefalia* (329).

Las reglas de Virchow describen la aparición y evolución de las deformidades compensadoras. La primera regla establece que el crecimiento óseo se encuentra inhibido perpendicularmente a la sutura sinostótica. La segunda regla objetiva que el crecimiento compensador es mayor en las suturas adyacentes a la cerrada. Si la sutura adyacente es más o menos paralela a la sutura fusionada, el crecimiento compensador es simétrico (tercera

regla). Por ejemplo, cuando se produce el cierre prematuro de la sutura metópica, el crecimiento ocurre simétricamente a ambos lados de la sutura sagital. Finalmente, si la sutura adyacente a la fusionada es más o menos perpendicular a ésta última, la mayor parte del crecimiento compensador se produce desde el hueso distal a la sutura fusionada. De nuevo, en el ejemplo de la sutura metópica, el crecimiento compensador en la trigonocefalia se produce por ensanchamiento en el hueso parietal, y no en el frontal.

Aplicado al cierre prematuro de la sutura sagital, en el caso de un cierre inicial de la porción posterior de la sutura sagital, con una fontanela permeable, tendremos una escafocefalia con un marcado abombamiento frontal compensador, y dependiendo de la intensidad del cierre posterior, un pico occipital prominente, con disminución severa del diámetro transversal posterior. En éstos casos, el ángulo formado entre la proyección de la línea que discurre por el dorso nasal y la línea glabella-frontal (ángulo fronto-nasal) será menor (más agudo) que en condiciones normales. Cuando la fontanela anterior se encuentre cerrada y la fusión se haya iniciado en la porción anterior de la sutura, el abombamiento occipital compensador será mucho más marcado que el frontal. En la forma más extrema de escafocefalia, el cierre completo de toda la sutura resulta en una deformidad marcada de toda la bóveda craneal, y cuando se intenta la corrección quirúrgica tardía, es necesario llevar a cabo una remodelación craneal completa. Las técnicas quirúrgicas de corrección precoz como la suturectomía endoscópicamente asistida persiguen corregir la escafocefalia con procedimientos menos invasivos antes de que aparezcan las deformidades compensadoras.

a.- Cierre de la sutura anterior y abombamiento frontal compensador

Cuando se inicia el cierre de la sutura sagital en su porción anterior con permeabilidad de la fontanela se produce un abombamiento frontal compensador (fig 9.

GRAFICOS). Para corregir el sobrecrecimiento frontal se precisan amplias craniectomías sobre la región craneal anterior (fig 11. GRAFICOS). La craniectomía debe conseguir el ensanchamiento transversal del cráneo y acortar el diámetro anteroposterior del mismo corrigiendo, al mismo tiempo, el abombamiento frontal. Se ha propuesto la técnica π con diferentes variantes (fig. 12. GRAFICOS) (95,97,101,107). La técnica incluye craneotomías biparietales en cuña, por detrás de las suturas coronales y delante de las lambdoideas. Se extirpan las suturas coronales de modo que el aspecto de la bóveda resultante recuerda una letra π griega. La sutura patológica sagital no se extirpa; en ésta técnica el tratamiento se centra en las deformidades compensadoras. El hueso frontal se sutura en el bregma a la sutura sagital, acortando el diámetro antero posterior. Previamente debe liberarse mediante disección epidural el seno longitudinal superior. De ésta forma se evita el riesgo de colapso del mismo por doblamiento. En el hueso temporal se realizan osteotomías en “barril estallado” para ampliar el diámetro transversal. Cuando el abombamiento frontal es muy marcado, puede desmontarse y realizar osteotomías radiales que disminuyen el radio de la convexidad antes de volver a montarlo (fig 13. GRAFICOS).

b.- Cierre de la sutura posterior y abombamiento occipital (*occipital knob, golf tee* y *batrocefalia*)

El inicio del cierre de la sutura en su porción posterior es menos habitual y la deformidad que se produce sobre la región occipital (fig 10. GRAFICOS), cuando se trata tardíamente, requiere la utilización de diferentes técnicas. Puede emplearse una técnica de π invertida (123), o diferentes osteotomías occipitales asociadas (fig 14. GRAFICOS).

La *batrocefalia* es una variante de escafocefalia caracterizada por asemejar un podium en la región occipital (fig 15. GRAFICOS). La porción posterior de los parietales se deprimen, mientras la porción más alta del occipital se eleva. De nuevo, son necesarias amplias osteotomías posteriores para corregir ésta deformidad.

c.- Sinostosis sagital completa

En su forma más extrema, el cierre completo y precoz de la sutura sagital da lugar a severas deformidades compensadoras que implican la necesidad de grandes craniectomías para compensar los cambios adquiridos (figs. 16, 17, 18, 19. GRAFICOS). La corrección de las deformidades exigen prácticamente una calvariectomía con remodelación y reposicionamiento de los colgajos óseos bifrontales, biparietales y occipitales extirpados.

Basándose en esta secuencia de cierre de las suturas, diversos autores (18, 58, 330) han sugerido una clasificación clínica de las escafocefalias en los siguientes términos:

1. Esfenocefalia (σφενος, cuña): Este aspecto es debido a la permeabilidad de la fontanela anterior y de la sutura metópica. La frente se abomba llamativamente, con prominencia de la fontanela anterior (bregma) y la frente es más ancha que la región occipital.
- II. Leptocefalia: (λεπτος, fino, delgado): Este aspecto es debido al cierre de la fontanela anterior y de la sutura metópica conformando un cráneo alargado, con la frente estrecha y alta, sin abombamiento.
- III. Clinocefalia: ya descrita, aparece una depresión inmediatamente por detrás de la fontanela anterior en forma de silla de montar. Se debe al cierre inicial y muy intenso

de la sutura sagital en su tercio medio.

1.7 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA DE LA SUTURECTOMÍA ENDOSCÓPICAMENTE ASISTIDA

Aunque son Stahl y Hyrtl los primeros autores en relacionar las deformidades craneales con el cierre prematuro de las suturas craneales (1), no es hasta 1851 que Virchow propone una teoría organizada y cohesiva para explicar la aparición de las craneosinostosis (5). Lane (84), treinta y siete años después lleva a cabo la primera intervención quirúrgica mediante suturectomía para el tratamiento de la craneoestenosis en un niño de 9 meses con una microcefalia secundaria al cierre primario de varias suturas (fig 20. GRAFICOS). El paciente falleció en el postoperatorio inmediato. Su técnica consistía en una craniectomía lineal de aproximadamente 2 a 3 cm de anchura que se extendía desde la fontanela anterior a la posterior, seguida de osteotomías parietales a ambos lados de la primera, en forma de cruz. Previamente Lannelongue había descrito una craniectomía lineal paralela a los bordes de la sutura sagital fusionada para el tratamiento de la microcefalia (85), pero sin resección de la sutura. Las críticas de Jacobi (86), un pediatra norteamericano, sobre las cirugías indiscriminadas en pacientes con microcefalia vera secundaria a lesiones cerebrales establecidas por la elevada mortalidad y los más que dudosos resultados sobre el pronóstico intelectual de los pacientes que sobrevivieron, condujo a un abandono de las técnicas en los siguientes 30 años. Hay que esperar hasta 1921 para encontrar la primera descripción de una suturectomía con evolución favorable para el tratamiento de la craneosinostosis (122). La evolución en las técnicas anestésicas y quirúrgicas llevaron a Faber y Towne (87,88) a retomar el tratamiento quirúrgico de las mismas, basándose en la prevención de la ceguera y otras complicaciones derivadas de la hipertensión intracraneal que afectaba a éstos

pacientes. Insistían además en la necesidad de operar precozmente a éstos niños, electivamente entre el mes y los 3 meses de vida (88). No fue hasta el trabajo de Tessier (119,120) y Rougerie (121) a finales de las décadas de los 60 y 70 cuando el objetivo cosmético en el tratamiento quirúrgico comenzó a ser tenido en cuenta. Posteriormente, otros neurocirujanos optaron por el tratamiento quirúrgico de las craneosinostosis, realizando craniectomías lineales con diferentes modificaciones (61, 72, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106). Considerados insuficientes los resultados de éstas intervenciones se fueron desarrollando a lo largo de los años procedimientos más complejos e invasivos (96, 97, 107, 108, 109, 110, 111). Algunas de las muchas técnicas propuestas son la craniectomía de vértex y línea media (112), la técnica π y π invertida (95, 97, 101, 107), craniectomía completa del vértex (98), craniectomías con colgajos biparietales (113), suturectomía sagital con craniectomía circular occipital y osteotomías en cuña biparietales (114), craniectomía “key-hole” (115) y múltiples variaciones de la remodelación craneal abierta (95, 108, 116, 117, 118).

La innovación del tratamiento quirúrgico con éstas técnicas estuvo impulsada por la necesidad de una corrección inmediata para prevenir complicaciones neurológicas en los neonatos, así como por la necesidad de tratar deformidades cosméticas compensatorias que se desarrollaban en puntos alejados de la sinostosis en la cabeza. El descubrimiento por Jane y cols. (101, 229) de que las deformidades compensadoras estaban producidas en parte por sobrecrecimiento de las suturas no afectas animó a muchos autores a desarrollar técnicas quirúrgicas más globales y agresivas. Precisamente Jane y sus colaboradores desarrolla la técnica “ π ”, que aportaba la ventaja de conseguir una remodelación craneal inmediata, a la vez que abordaba toda la bóveda craneal deforme, con disminución del

diámetro anteroposterior y ensanchamiento del transverso, con un tratamiento directo de la fusión primaria de la sutura sagital (figura 12. GRAFICOS). En ésta técnica se extirpaban inicialmente las suturas coronales, lambdoideas y sagital, fracturando los huesos parietales hacia fuera para ensanchar el cráneo. La sutura sagital extirpada se utilizaba como injerto para mantener separados los huesos parietales. Finalmente se suturaban los huesos frontales y occipitales a los parietales, con osteotomías de ajuste sobre los abombamientos frontales y occipitales (90, 228, 229). En 1982, Epstein describe una craniectomía completa del vértex (98), una variante entre la craniectomía de línea media de Stein y Schut (220), y la excisión coronal y occipital de Venes y Sayers (278). Él mismo modificó más tarde este abordaje, extendiendo la anchura del hueso removido hasta 6-8 cm, lo que eliminaba la necesidad de interponer tiras de silastic, algo habitual en los tratamientos de la época. Con toda la experiencia adquirida durante la década de los 80 y los 90, Gordon McComb y sus colegas del Children's Hospital de Los Ángeles describen su serie quirúrgica y la experiencia en el seguimiento durante seis años a 250 pacientes. Entre otros importantes descubrimientos, describen los distintos tipos de fusión de la sutura y su prevalencia, la morbimortalidad en el tratamiento con remodelaciones holocraneales extensas y una nueva forma de clasificación en siete subtipos según los resultados obtenidos (135). Este grupo de Los Ángeles aporta su propia técnica para el tratamiento de las escafocefalias en niños mayores, en los que la reducción de la capacidad de crecimiento del cerebro limita la fuerza de expansión de la bóveda craneal. En la “reducción occipital-ensanchamiento biparietal”, se reduce la protuberancia occipital, se ensancha el diámetro biparietal y se disminuye la altura del vértex (figura 18. GRAFICOS). Con ésta técnica, McComb reportó excelentes resultados cosméticos, sin craneolacunias residuales ni necesidad de reoperaciones (108). A pesar de los evidentes avances de las reconstrucciones craneales extensas en cuanto a los

resultados de preservación del desarrollo neurológico y la eficacia cosmética, estas técnicas se asocian a tiempos quirúrgicos largos, estancias hospitalarias prolongadas, necesidad de transfusiones sanguíneas y complicaciones más o menos frecuentes (89, 91, 133, 279). Una reflexión sobre éstos hechos abrió la puerta a la aparición de la cirugía endoscópicamente asistida.

La era de la cirugía mínimamente invasiva utilizando la ayuda del endoscopio para la corrección quirúrgica de las craneosinostosis comienza en 1994 con Vicari (126,127). Sin embargo son Jiménez y Barone los que desarrollan y expanden la técnica de la suturectomía endoscópicamente asistida inicialmente para el tratamiento de la escafocefalia (52,57,125) y posteriormente de otras craneosinostosis únicas o múltiples (53,54,55). Los buenos resultados obtenidos por su técnica pueden explicarse por las siguientes razones: 1) la cirugía se realiza precozmente, en pacientes con pocos meses de vida; 2) en base a la teoría de Moss, la rápida fuerza expánsil del cerebro devuelve un aspecto armónico a la bóveda craneal tras la cirugía, y 3) el empleo de los cascos postoperatoriamente controla la tendencia a la deformidad tardía recidivante. El éxito de su técnica y la labor de comunicación de sus resultados extienden el empleo de la suturectomía endoscópicamente asistida a otros centros (45, 127).

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La escafocefalia es la craneosinostosis más frecuente y es debida al cierre prematuro de la sutura sagital. Este da lugar a un cráneo alargado en su diámetro anteroposterior y se caracteriza por una serie de deformidades más o menos constantes y reconocibles, cada una de las cuales *-una vez establecidas-* precisa un tratamiento quirúrgico específico. La escafocefalia, al igual que otras craneosinostosis, debe ser operada precozmente debido al riesgo de alteraciones inducidas sobre el parénquima cerebral motivado por la disminución del volumen craneal y de los índices cefálicos que produce el cierre precoz de la sutura sagital.

Se han descrito numerosas técnicas quirúrgicas para su tratamiento que tienen como finalidad conseguir una expansión del volumen intracraneal, aumentando el diámetro biparietal y corrigiendo las deformidades características asociadas a la escafocefalia.

La suturectomía sagital acompañada de osteotomías biparietotemporales (es decir, la *calvariectomía estándar*), es el tratamiento más habitual en los servicios de Neurocirugía para la corrección de la escafocefalia. Esta técnica implica la exposición de toda la bóveda craneal a través de una amplia incisión bicoronal. Recientemente se han descrito técnicas de cirugía mínimamente invasiva que permiten llevar a cabo la remodelación de la escafocefalia a través de pequeñas incisiones con la ayuda de un endoscopio e instrumental específico (*suturectomía sagital endoscópicamente asistida*). Teóricamente la cirugía mínimamente invasiva permitiría disminuir el riesgo quirúrgico, minimizando la transfusión sanguínea y acortando el tiempo operatorio. En contra de estas ventajas, algunos autores han reportado peores resultados en la corrección del índice cefálico.

El objetivo de ésta tesis es comparar los resultados del tratamiento de la sinostosis sagital precoz (escafocefalia) mediante dos técnicas diferentes: 1) la cirugía convencional (*abierta*), ó calvariectomía estándar, y 2) la suturectomía sagital endoscópicamente asistida (*endoscopia*)

Nuestra **hipótesis** es que la cirugía endoscópicamente asistida (*endoscopia*) obtiene los mismos resultados en la escala de valoración postoperatoria y mejoría del índice cefálico que la cirugía convencional (*abierta*), con menos complicaciones, menor tiempo de ingreso hospitalario y menor transfusión de productos hemoderivados.

Como **objetivos** hemos considerado:

1.- OBJETIVO PRINCIPAL.

El **objetivo** de éste estudio es determinar los resultados funcionales y cosméticos en el tratamiento de la sinostosis sagital precoz (escafocefalia) mediante dos técnicas diferentes:

- 1) la cirugía convencional ó calvariectomía estándar (*abierta*), y
- 2) la suturectomía sagital endoscópicamente asistida (*endoscopia*).

El objetivo se verificó mediante el uso de una ESCALA DE VALORACIÓN COSMÉTICA y cuantificando la MEJORÍA en el ÍNDICE CEFÁLICO POSTOPERATORIO.

2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 2.1 Determinar el *volumen total de sangre transfundido* en función de cada técnica.
- 2.2 Determinar si existen diferencias entre los *valores mínimos intraoperatorios de [Hb] y [Hcto]*, entre las dos técnicas. Idem en cuanto a los valores de *[Hb] y [Hcto] al alta*.
- 2.3 Determinar el *tiempo quirúrgico* en ambas técnicas.
- 2.4 Idem respecto a las *complicaciones postoperatorias*.
- 2.5 Determinar el *tiempo de ingreso hospitalario* (número de días de ingreso en UCI y en planta de hospitalización) resultante en ambas técnicas.
- 2.6 Describir el *perfil económico* tipo en ambas técnicas en cuanto a consumo de recursos.
- 2.7 Determinar la variabilidad entre cirujanos en términos de *case-volume* (número de pacientes intervenidos por cada uno) y determinar si el volumen de casos operados influía en los resultados de la cirugía endoscópica.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de series de casos, que analiza todos los pacientes con diagnóstico de escafocefalia intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre durante el periodo comprendido entre Enero de 2003 y Diciembre de 2012.

El Hospital Universitario 12 de Octubre, es un hospital general de referencia de primer nivel asistencial, dependiente del SERMAS y con financiación de la Seguridad Social. Dispone de 1.300 camas instaladas, 28 quirófanos para actividad programada y tres para urgente, y casi 350 locales de consulta. Cuenta además con urgencias de adultos, obstétrico-ginecológicas e infantiles; hospitales de día médicos y quirúrgicos y dos helipuertos. Entre sus cifras de actividad destacan las más de 37.000 intervenciones quirúrgicas anuales y 37.000 ingresos (380).

La Unidad de Neurocirugía Pediátrica forma parte del Servicio de Neurocirugía y desarrolla su actividad en el Hospital Materno-Infantil del 12 de Octubre. Atiende aproximadamente unas 2000 consultas externas al año y lleva a cabo del orden de las 250 intervenciones quirúrgicas anuales.

3.1. RECOGIDA DE DATOS.

Para llevar a cabo el estudio se recogieron los datos aportados por el Departamento de Información y Control de Gestión, dependiente de la Subdirección de Gestión Económica obtenidos de las Historias Clínicas, Informes de Alta, Evolutivos y los CMBD de los ingresos, así como de la propia base de datos de la Unidad.

La búsqueda y seguimiento de los pacientes ingresados e intervenidos por escafocefalia se hizo a través de la base de datos del hospital, codificados mediante el sistema de clasificación CIE-9-MC con el código “(756.0). *Malformaciones*

craneofaciales” como diagnóstico principal, así como a través de la propia base de datos de la Unidad que registra todas las intervenciones quirúrgicas en una tabla Excel. El código (756.0) incluye todas las craneosinostosis y deformidades craneofaciales sin distinguir entre los distintos tipos de afectación sutural, o entre las craneosinostosis simples y las sindrómicas, por lo que los resultados de ambas búsquedas se compararon para obtener el registro final. La única excepción es el síndrome de Apert, que cuenta con su propio código CIE-9, “(755.55). Acrocefalosindactilia”.

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes menores de 18 meses de edad intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico de *escafocefalia simple* en el periodo comprendido entre Enero de 2003 y Diciembre de 2012. Se definió *escafocefalia simple*, como un cierre precoz de la sutura sagital, sin que estuvieran afectadas otras suturas de la bóveda o la base craneal.

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos los pacientes en los que el cierre de la sutura sagital se acompañaba de alguna otra sutura afectada, o aquellos con cierre de la sutura sagital en los que se hubiera diagnosticado un síndrome craneofacial. Se excluyeron asimismo, todos los casos que hubieran sido intervenidos con anterioridad (recidivas), y los pacientes mayores de 18 meses. Se excluyeron también todos los pacientes intervenidos por cualquier otra técnica de remodelación de la *escafocefalia* (transposición de frontales; remodelación fronto-orbitaria; desmontaje holocraneal) (19 casos) o por otros cirujanos que no realizan cirugía craneofacial habitualmente en la Unidad (5 casos), así como aquellos casos en los que fue imposible recopilar datos suficientes para el estudio

de las variables definidas. Se descartaron todos aquellos pacientes con un seguimiento menor de dos años.

En total se consideraron válidas para el análisis de los datos las historias correspondientes a 138 pacientes: 52 casos operados con técnica endoscópica y 86 con cirugía abierta (estándar). Además se evaluaron los datos de otros 58 pacientes intervenidos mediante cirugía abierta de una serie histórica.

3.2 CATEGORIZACIÓN

Los pacientes se dividieron en tres grupos:

- El primer grupo (GRUPO A) recoge los pacientes operados mediante ***cirugía endoscópica*** (suturectomía sagital y osteotomías biparieto-temporales endoscópicamente asistidas). Se trata de 52 pacientes.

- El segundo grupo (GRUPO B) incluye a los pacientes intervenidos mediante la técnica quirúrgica ***abierta: calvariectomía estándar***. Incluye 86 pacientes.

- Finalmente, en un tercer grupo (GRUPO H) se incluyen pacientes intervenidos entre 1993 y 2003, correspondiente a la ***serie histórica*** de la Unidad: es decir, todos aquellos pacientes intervenidos de escafocefalia simple por técnica convencional (calvariectomía estándar) antes del inicio de éste estudio. Los datos se obtuvieron de una publicación previa de la Unidad (58). Son 58 casos. Estos pacientes se utilizaron con fines comparativos del índice cefálico respecto a los grupos A y B.

En todos los pacientes de los grupos A (cirugía endoscópica) y B (cirugía abierta) se recogieron y analizaron las siguientes variables:

- demográficas: edad (edad en meses el día de la intervención quirúrgica), sexo (varón/hembra), provincia de residencia,
- clínicas: peso (en kg con gramos decimales), índice cefálico y tipo de deformidad,
- estancia hospitalaria (días de estancia total hospitalaria, días de estancia en UCI),
- morbilidad (complicaciones asociadas al proceso aparecidas en los 6 primeros meses),
- mortalidad, y
- procedimientos radiológicos diagnósticos (radiografía, TC craneal).

En todos ellos se recogieron además

- datos analíticos: [Hb] preoperatoria, [Hb] intraoperatoria, [Hb] postoperatoria; [Hcto] preoperatorio, [Hcto] intraoperatorio, [Hcto] postoperatorio,

Para los valores de datos analíticos se utilizaron los hemogramas y gasometrías incluidos en las historias clínicas de los pacientes y se definieron como:

- Hb y Hcto preoperatorios: aquellos que figuraban en el estudio analítico de la consulta preoperatoria
- Hb y Hcto intraoperatorios: los valores más bajos de todos los obtenidos en las gasometrías durante la intervención quirúrgica
- Hb y Hcto postoperatorios: los valores que figuraban en la última analítica antes del alta

- volúmenes transfundidos de hemoderivados: concentrado de hematíes en cc, plasma en cc y
- tiempo quirúrgico (tiempo en minutos desde el inicio de la incisión en piel hasta el cierre de la hoja quirúrgica).

En los pacientes del grupo H (serie histórica) se recogieron y analizaron los valores correspondientes al índice cefálico preoperatorio y postoperatorio final (2 años).

3.3 VALORACIÓN DE RESULTADOS

3.3.1. Para la determinación del **objetivo principal (mejoría del índice cefálico y valoración cosmética)** se recogieron los diámetros AP e IP máximos (preoperatorio, a los 6 meses y a los 2 años) y los índices cefálicos (preoperatorio, a los seis meses y a los 2 años tras la intervención). Todos los pacientes tienen un seguimiento mínimo de 24 meses.

El índice cefálico horizontal (IC) se define como el producto de la división del diámetro transversal, o distancia máxima entre la tabla interna de ambos huesos parietales (eurion-aurion) entre el diámetro anteroposterior máximo (opistocráneo-glabella) multiplicado por 100.

$$IC = (\text{distancia interparietal máx} / \text{distancia anteroposterior máx}) \times 100$$

Se calcula sobre un estudio de neuroimagen, que puede ser una radiografía de cráneo (proyección PA y lateral) o una TC, sobre el corte axial correspondiente al eurion, la máxima distancia entre las tablas internas de ambos huesos parietales. En función del índice cefálico se puede hablar de,

- Dolicocefalia (<74,99): cabeza estrecha y alargada.

- Mesocefalia (75-79,99): cabeza de conformación normal o media
- Braquicefalia (80-84,99): cabeza ancha y redonda
- Hiperbraquicefalia (85-100): cabeza mucho más ancha que larga.

Se considera el límite normal en 78 (± 2) (129).

Los diámetro AP, IP y el índice cefálico se calcularon indistintamente con un calibre de medición craneal, o sobre medidas efectuadas en el TC craneal según el método habitual (58).

Finalmente se recogió el tiempo de uso de ortesis craneal (“casco”) si hubo indicación de la misma.

En el GRUPO H (serie histórica de pacientes) se obtuvieron los índices cefálicos preoperatorios y a los 2 años para su comparación con la serie abierta y la endoscópica.

La determinación de los resultados se ha llevado en función de dos variables:

- 1) Índice cefálico, estudiado de forma preoperatoria, a los 6 meses de la intervención y a los dos años de la cirugía.
- 2) Escala de valoración estética (escala modificada de Whitaker) postoperatoria, aplicada a los 24 meses de la intervención. Ésta escala valora el índice cefálico al año de la intervención, la incidencia de otros índices cefalométricos en el aspecto estético final (índice facial, ángulo fronto-nasal), la persistencia de relieves óseos y/o defectos craneales postquirúrgicos y el grado de satisfacción parental.

Hemos modificado dos de las escalas más habituales aplicadas en la cirugía craneofacial: la escala de Greene (96) y la de Whitaker y Bartlett (130), a las que hemos añadido los siguientes parámetros: 1) índice cefálico; 2) presencia postoperatoria de

turricefalia, indentación pterional y/o facies leptoprosópica; 3) persistencia de abombamiento frontal u occipital compensador; 4) persistencia de defectos craneales postoperatorios; 5) satisfacción global de los padres (comentarios recogidos de la hoja de seguimiento en consultas externas de la historia clínica).

Los resultados se clasificaron en función de la misma en EXCELENTE, BUENO, REGULAR o MALO (131).

ESCALA MODIFICADA

EXCELENTE: $IC \geq 75$. Morfología craneal armónica. Ausencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital o indentación pterional. Ángulo frontonasal normal. Ausencia de defectos craneales.

BUENO: $IC = 70-75$. Morfología craneal armónica. Ausencia de turricefalia, abombamiento frontal o indentación pterional. Persistencia de mínimo abombamiento occipital. Defectos craneales menores de 10 cm^2 .

REGULAR: $IC = 70-75$. Presencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital leves. Indentación pterional. Insatisfacción de los padres. Defectos craneales mayores de 10 cm^2 .

MALO: $IC < 70$. Presencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital marcados. Indentación pterional. Insatisfacción de los padres. Defectos craneales mayores de 10 cm^2 . Propuesta de reintervención.

3.3.2. Todos los pacientes fueron *valorados de forma independiente por dos observadores* diferentes, no relacionados con el cirujano principal del caso; los pacientes fueron adscritos al peor resultado del otorgado por los clasificadores.

3.3.3. Para determinar el ***volumen de sangre transfundido*** se recogieron datos de la hoja anestésica operatoria y de la gráfica de evolución en UCI, cuantificando ambos valores por separado y en conjunto.

Teóricamente, la cirugía endoscópica debería arrojar valores menores de ambos al tratarse de una cirugía mínimamente invasiva, con una incisión menor y un campo quirúrgico más pequeño.

3.3.4. Para determinar si existían diferencias entre los ***valores mínimos intraoperatorios de Hb y Hcto*** entre las dos técnicas se utilizaron los datos de las gasometrías realizadas intraoperatoriamente a los pacientes.

El objetivo de este análisis era observar si existía mayor riesgo hemodinámico por hipovolemia intraoperatoria en alguna de las dos técnicas. Permitió también valorar si las cirugías endoscópicas se transfundieron precozmente. En este caso, Hb y Hcto intraoperatorios serían más altos en las cirugías endoscópicas que en las abiertas.

Se pueden realizar consideraciones similares en cuanto a los valores de ***Hb y Hcto al alta***. Valores diferentes de estos parámetros permitirían suponer un sesgo en el manejo anestésico peroperatorio y en UCI a favor de alguna de éstas técnicas.

3.3.5. Para determinar el ***tiempo quirúrgico*** se utilizaron las gráficas de cirugía de anestesia donde se recogía como la hora de inicio el momento de incisión en piel, y como hora final, el momento de cierre de la hoja operatoria.

La cirugía mínimamente invasiva conlleva necesariamente una curva de aprendizaje que podría prolongar el tiempo quirúrgico por la dificultad de completar las maniobras de disección, osteotomías y hemostasia a través de pequeñas incisiones. Por

el contrario, el menor tamaño de estas, la exposición de un campo quirúrgico más limitado y la facilidad del cierre podrían facilitar el acortamiento del tiempo quirúrgico respecto a la cirugía convencional, abierta.

3.3.6. Para cuantificar las ***complicaciones postoperatorias*** se recogieron y analizaron todas las *complicaciones* ocurridas en la serie de pacientes, tanto de la técnica abierta como de la endoscópica.

Las complicaciones se dividieron en tres categorías:

- Tasa de infección (nº total de pacientes con infección/nº total de pacientes intervenidos x 100)

El diagnóstico de infección vino definido por la presencia de un hemocultivo, urocultivo o cultivo de exudado de la herida quirúrgica positivo, o ante la sospecha clínica con acúmulo subgaleal y/o eritema de la herida quirúrgica y/o fiebre y/o elevación de PCR o procalcitonina y/o desviación izda en hemograma

- Complicaciones mayores
- Complicaciones menores

Se describieron las complicaciones acontecidas comparando su incidencia en ambos grupos.

3.3.7. Para determinar el ***tiempo de ingreso hospitalario*** (tanto en UCI como en planta de hospitalización) se recogieron los datos de la hoja de evolutivos en UCI, informe de UCI, informe clínico de alta y del Departamento de Información y Control de Gestión.

3.3.8. Para EVALUAR EL PERFIL ECONÓMICO se emplearon los datos económicos facilitados por el departamento de Contabilidad Analítica del Servicio de Contabilidad (Subdirección de Gestión Económica) comparando el *coste por proceso* de enfermos tipo entre ambas técnicas

El análisis del coste de los ingresos se realizó comparando la agrupación de costes por concepto y GRD, de un episodio clínico de hospitalización de 6 enfermos tipo en la cirugía abierta y 6 en la endoscópica.

3.3.9. Para determinar si el volumen de casos intervenidos por dos cirujanos diferentes (*surgeon case-volume*) influía en los resultados de la cirugía endoscópica se realizó el siguiente análisis:

- se comparó si existía diferencia entre los valores mínimos de [Hb] y [Hcto] **intraoperatorio, volumen de sangre transfundida** y valor final de [Hb] y [Hcto] **postoperatorio** entre los dos cirujanos.
- se analizó el número de **días totales de ingreso** por cada uno de ellos.
- ídem de **días en UCI**.
- se describieron y compararon las **complicaciones** aparecidas en la serie de ambos.

3.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

- Se diseñó en primer lugar una base de datos, con varias tablas y variables para la introducción de datos, grabando en dicha base la información recogida de las historias clínicas.

- Una vez finalizado el proceso de recogida y grabación se procedió a la depuración de la misma mediante la búsqueda activa de casos sin información, valores fuera de rango, incongruencias entre variables relacionadas, etc.
- Siguiendo los objetivos establecidos se calculó en primer lugar el *índice cefálico horizontal* preoperatorio, a los 6 meses y a los 2 años y se aplicó la *escala de valoración modificada* a los 2 años en cada uno de los pacientes intervenidos de escafocefalia en el periodo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012.
- Se realizó asimismo un exhaustivo análisis descriptivo, en el que se analizaron por un lado las características demográficas (edad, sexo, provincia de residencia) y clínicas (peso, índice cefálico, tipo de deformidad) de los pacientes registrados, y por otro las variables analíticas (Hb, Hcto, volumen transfundido) y de resultados (índice cefálico postoperatorio, escala modificada, complicaciones, tiempo de ingreso).
- Los datos, recogidos en una base elaborada en Excel, se exportaron para su análisis estadístico al programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 20.0.0.

Se emplearon los siguientes procedimientos estadísticos:

- Distribución de frecuencias (variables cualitativas) y cálculos de intervalos de confianza al 95%.
- Cálculo de media, desviación típica e intervalo de confianza al 95% (variables cuantitativas)

- Para la comparación de una variable cuantitativa y una cualitativa con dos categorías, test de Wilcoxon como alternativa a la prueba t de Student al no poder suponer la normalidad de las muestras.
- Para la comparación de una variable cuantitativa y una cualitativa con más de dos categorías, análisis de varianza de una vía (ANOVA)
- Coeficiente de correlación de Pearson para medir la asociación entre dos variables cuantitativas
- Chi-cuadrado, para medir diferencias o proporciones entre dos variables cualitativas

En los contrastes de hipótesis se manejó un error alfa del 5%.

3.5 INSTRUMENTALIZACIÓN

Todos los pacientes fueron intervenidos exclusivamente por dos cirujanos, ambos con más de 5 años de trabajo en la Unidad y con amplia experiencia en las técnicas de cirugía craneofacial. La adscripción de cada paciente a una u otra técnica dependió de la decisión personal de cada uno de éstos cirujanos en función de la edad del paciente (más proclive a la cirugía endoscópica en pacientes por debajo de los 5-6 meses), la experiencia personal (cirujano A: 39 casos; cirujano B: 13 casos), el grado de deformidad (el cirujano B desestima la cirugía en casos de abombamiento frontal y occipital compensador severos a diferencia del cirujano A para quien esto no supone

una contraindicación) y criterios subjetivos (“densidad ósea”, preferencia de los padres, familiaridad con la técnica...).

La finalidad de ambas intervenciones es la de reseca la sutura sagital sinostótica en su totalidad (desde el borde posterior de la fontanela anterior hasta la fontanela posterior) y completar cuatro osteotomías en cuña laterales biparietotemporales (por detrás de ambas suturas coronales e inmediatamente anterior a las suturas lambdoideas). Esto puede realizarse a través de dos pequeñas incisiones (cirugía endoscópicamente asistida) o mediante la incisión bicoronal estándar empleada en la mayor parte de los procedimientos de la cirugía craneofacial (cirugía abierta o calvariectomía estándar).

DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS UTILIZADAS

3.5.1. *Suturectomía endoscópica*

La técnica quirúrgica es similar, con algunas variaciones introducidas por la Unidad, a la descrita inicialmente por Jimenez y Barone (1, 52, 53, 54, 55, 57). Se describe la secuencia fotográfica de la intervención en el volumen de GRAFICOS.

Tras la inducción con sevoflurano inhalado se canaliza una vía periférica intravenosa (22-gauge). En la mayor parte de los pacientes intervenidos (47/52) se obtuvo la presión arterial invasiva mediante cateterizaron de arteria (generalmente radial o femoral) y se aseguró una vía central (habitualmente la vena femoral). Se administra fentanilo (1-2 µg/kg) y cloruro morfíco intratecal (0,1 mgr) mediante punción lumbar en el espacio L2-L3. Se continúa la anestesia general mediante sevoflurano inhalado. El paciente se coloca en decúbito prono modificado (posición de “la barca” o la “esfinge”) con la ayuda de una manta de vacío (figs 2 y 3. GRAFICOS). Se utiliza una unidad de calentamiento (Bair Hugger. Agustine Medical, Inc. Eden

Pariré, MN) para mantener la normotermia a lo largo del proceso. Se administra una dosis única de Cefazolina (50 mg/kg) y se prepara el campo quirúrgico mediante lavado con jabón yodado y povidona yodada (Betadine). Se marcan dos incisiones de aproximadamente 2,5 a 3 cm en el scalp. Una de ellas aproximadamente 3 cm posterior a la fontanela anterior centrada sobre la sutura sagital. La otra inmediatamente anterior a la fontanela posterior. Se procede a infiltrar la piel con una solución de epinefrina (Adrenalina Braun [Braun Medical] 1 mg/1ml) al 1/1000 (1/2 ampolla en 500 cc de suero salino fisiológico hasta un máximo de 20 cc). Se incide la piel con una hoja de bisturí del nº 15 hasta tejido celular subcutáneo y se procede la disección con bisturí eléctrico (Valleylab, División Autosuture, Alcobendas, España) en un plano entre el periostio y la gálea bajo visión endoscópica con una lente de 0° y 4 mm de grosor (Storz, Karl Storz Endoscópica Ibérica). Se extiende la exposición subgaleal entre las dos incisiones y un área de aproximadamente 4-5 cm a ambos lados de la línea media.

Se realizan dos trépanos a ambos lados de la línea media por detrás de la fontanela anterior y se conectan entre sí mediante pinza gubia o con motor de alta velocidad (Midas Legend, Medtronic, España). La separación entre los trépanos es la de la anchura deseada de la suturectomía. La resección debe alcanzar por delante todo el límite posterior de la fontanela anterior, de modo que quede liberada toda la porción anterior de la sutura. Después se realizan dos trépanos posteriores, a ambos lados de la línea media, justo delante de la fontanela posterior y se conectan entre sí por medio de pinza gubia y laminotomo. Generalmente se observa una indentación de la cresta sagital sobre el seno longitudinal superior y es característico el mayor grosor de la sutura a éste nivel.

La disección progresa en el espacio epidural, entre la duramadre de la convexidad y el hueso de la sutura sagital, despegando bajo visión endoscópica el seno

longitudinal superior y la duramadre del vértex con un disector de tipo Olivecrona y aspiración (figura 6. GRAFICOS). Las venas emisarias ocasionales que se encuentran se seccionan previa coagulación bipolar (figuras 6. GRAFICOS). Una vez disecado todo el espacio epidural se conectan los trépanos anteriores con los posteriores mediante tijeras de disección de Mayo o de hueso de Tessier y se extrae toda la sutura sagital a través de la incisión anterior (figuras 7. GRAFICOS).

Completada la suturectomía se prosigue la disección epidural lateralmente hacia la sutura escamosa en ambos lados. Con tijera de Mayo curva se realizan osteotomías en cuña parietales, inmediatamente detrás de las sutura coronales y delante de las suturas lambdoideas (figura 9. GRAFICOS). Se completa la hemostasia en los bordes óseos con coagulación monopolar, protegiendo la duramadre con espátulas de silicona. Se procede al cierre de las incisiones en un solo plano con sutura reabsorbible 4/0 y Steri-strip con apósitos simples, obviando los vendajes compresivos tipo capelina.

Aproximadamente una semana tras la cirugía se toman medidas para el molde del casco (Ortosur S.A., Madrid) que empieza a utilizarse aproximadamente a partir del día 10 tras la intervención. Durante éste tiempo se recomienda mantener el decúbito supino estricto durante las horas de sueño. El casco se mantiene entre 3 y 9 meses utilizándolo unas 18-20 horas diarias.

3.5.2. *Suturectomía sagital abierta con osteotomías biparietotemporales (técnica de calvariectomía estándar)*

La técnica ha sido descrita con anterioridad en diversas publicaciones (10, 45, 58, 132,133). La preparación, inducción y mantenimiento anestésico y posición son los mismos que en la técnica de suturectomía endoscópicamente asistida.

Con el paciente en posición de decúbito prono modificado se realiza una incisión bicoronal retroauricular en zig-zag (trabajps de cosmetic incisión). Se incide el periostio perpendicularmente a la sutura sagital, extendiendo la incisión transversa hasta alcanzar ambas líneas temporales superiores. Se realiza el despegamiento subperióstico hasta alcanzar la unión fronto-glabelar y rebordes supraorbitarios por delante y el inion en la región posterior del cráneo. Lateralmente se alcanza la inserción del músculo temporal sin despegarlo de la escama temporal.

A ambos lados de la línea media se realizan cuatro trépanos: dos inmediatamente posteriores a la fontanela anterior y otros dos inmediatamente anteriores a la fontanela posterior, todos ellos a unos 1,5 o 2 cm de la cresta sagital. Se comunican a través de la línea media con gubia o laminotomo y lateralmente entre sí con la sierra del craneotomo hasta completar la suturectomía sagital en toda su extensión. Se extrae entonces la sutura sagital en una sola pieza, despegándola del seno longitudinal superior con ayuda de un disector romo tipo Olivecrona o Penfield nº 3. La hemostasia sobre el seno se completa con coagulación bipolar y Surgicel.

Finalmente se realizan osteotomías biparietotemporales de forma similar a la descrita para la suturectomía endoscópicamente asistida: dos cortes en cuña inmediatamente retrocoronales y otros dos prelambdoideos en forma de barril estallado (“barrel-stave”). En los casos más severos se completan las osteotomías con la extirpación de ambas suturas lambdoideas y osteotomías occipitales. Se revisa la hemostasia, se sutura el periostio y se cierra gálea con sutura reabsorbible tipo Vycril 3/0. La piel se cierra con grapas o puntos no reabsorbibles y se pone un apósito sobre la incisión y un vendaje moderadamente compresivo tipo capelina.

En la técnica abierta no se emplean cascos de remodelación externa salvo excepciones.

4.- RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

El estudio consta de ciento noventa y seis (196) pacientes intervenidos con diagnóstico de escafocefalia. Cincuenta y dos pacientes (52) se intervinieron mediante una suturectomía endoscópicamente asistida (en lo sucesivo *grupo endoscopia*), mientras que los restantes ciento cuarenta y cuatro (144) se operaron con una cirugía convencional abierta (calvariectomía estándar, en lo sucesivo *grupo abierta*). De estos, ochenta y seis pacientes (86) corresponden al mismo periodo de estudio (Enero de 2003 a Diciembre de 2012), mientras que los restantes cincuenta y ocho pacientes (58), son niños intervenidos entre 1993 y 2003 mediante técnica estándar, y que consideraremos *grupo histórico*.

Todos los pacientes del *grupo endoscopia* y del *grupo abierta* fueron intervenidos dos únicos cirujanos adscritos a la cirugía craneofacial en la Unidad de Neurocirugía Pediátrica: el cirujano A intervino 74 pacientes (53,62%) y el cirujano B, 64 pacientes (46,38%).

La procedencia de los pacientes se refleja en el mapa adjunto (fig. 1), pero cabe destacar que 30 de los 52 pacientes operados por la técnica endoscópica (57,5%) proceden de fuera de la comunidad de Madrid, y 38 de éstos 52 (73,07%) pertenecen a un área sanitaria distinta al Área 11, que era la población adscrita al Hospital 12 de Octubre hasta la implantación del Área Unica . Estas cifras dan una idea de la influencia de la Unidad de Cirugía Craneofacial creada en Enero de 1989 y primera en España en forma de Unidad Multidisciplinar.

En el periodo de estudio (enero de 2003 a diciembre de 2012) se trataron en la Unidad 351 pacientes con diagnóstico de craneosinostosis: 168 escafocefalias; 63 trigonocefalias; 47 plagiocefalias; 26 craneosinostosis múltiples no sindrómicas; 2 sinostosis lambdoideas; 45 síndromes craneofaciales (20 síndromes de Apert; 16

síndromes de Crouzon; 7 síndromes de Pfeiffer; 2 síndromes de Sahtre-Chotzen) (tabla 1). Destaca la alta incidencia de síndromes craneofaciales operados (casi un 13%, 45 de 351), respecto a las cifras de series similares. Esto puede explicarse porque al tratarse la Unidad de un centro de referencia nacional “de facto” para la patología craneofacial, la proporción de pacientes complejos derivados por otros servicios de Neurocirugía es muy elevada.

Gráfico 1. Procedencia de los pacientes de cirugía endoscópica (grupo A)

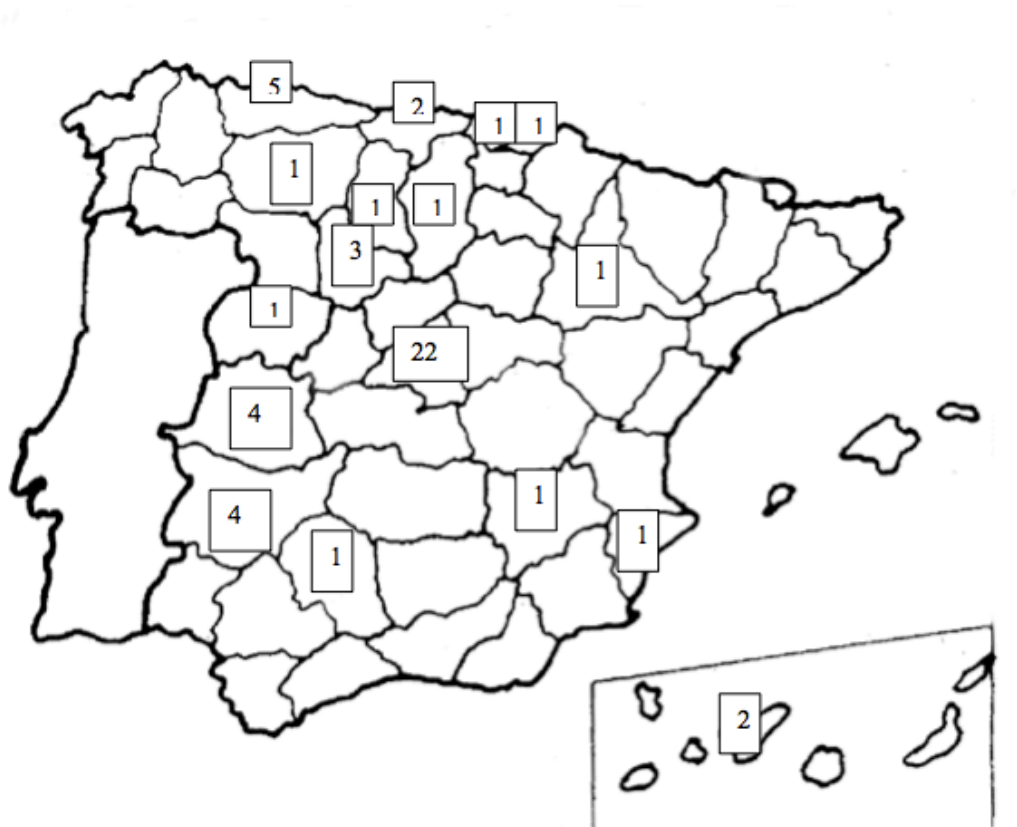
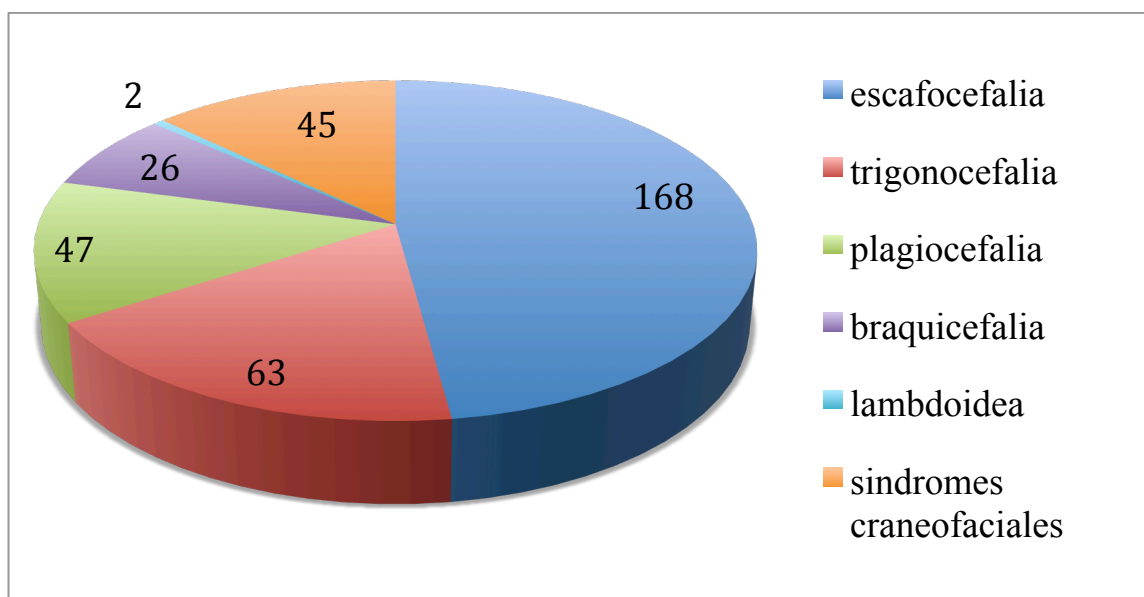


Tabla 1. Procedencia de los pacientes intervenidos (grupo A y grupo B)

REGIÓN	n (138)	%
Albacete	1	0.72
Alicante	3	2.17
Asturias	6	4.35
Badajoz	10	7.25
Burgos	9	6.52
Ciudad Real	1	0.72
Cuenca	6	4.35
Cáceres	6	4.35
Córdoba	1	0.72
Guipúzcoa	1	0.72
León	1	0.72
Madrid	56	40.58
Palencia	3	2.17
Salamanca	2	1.45
Santander	3	2.17
Segovia	1	0.72
Sta. Cruz de Tenerife	1	0.72
Tenerife	4	2.90
Teruel	1	0.72
Toledo	2	1.45
Valladolid	16	11.59
Vizcaya	1	0.72
Zaragoza	3	2.17
	138	100.00

Tabla 2. Craneosinostosis operadas (periodo enero de 2003 a diciembre de 2012)

TIPO	n (351)	%
Escafocefalia	168	47,86%
Plagiocefalia anterior	47	13,39%
Trigonocefalia	63	17,94%
Craneosinostosis múltiples (no sindrómicas)	26	7,4%
Sinostosis lambdoideas	2	0,56%
Síndrome de Apert	20	5,6%
Síndrome de Crouzon	16	4,5%
Síndrome de Pfeiffer	7	1,99%
Síndrome de Saethre-Chotzen	2	0,56%

Gráfico 2. Distribución de las craneosinostosis operadas (periodo enero de 2003 a diciembre de 2012)

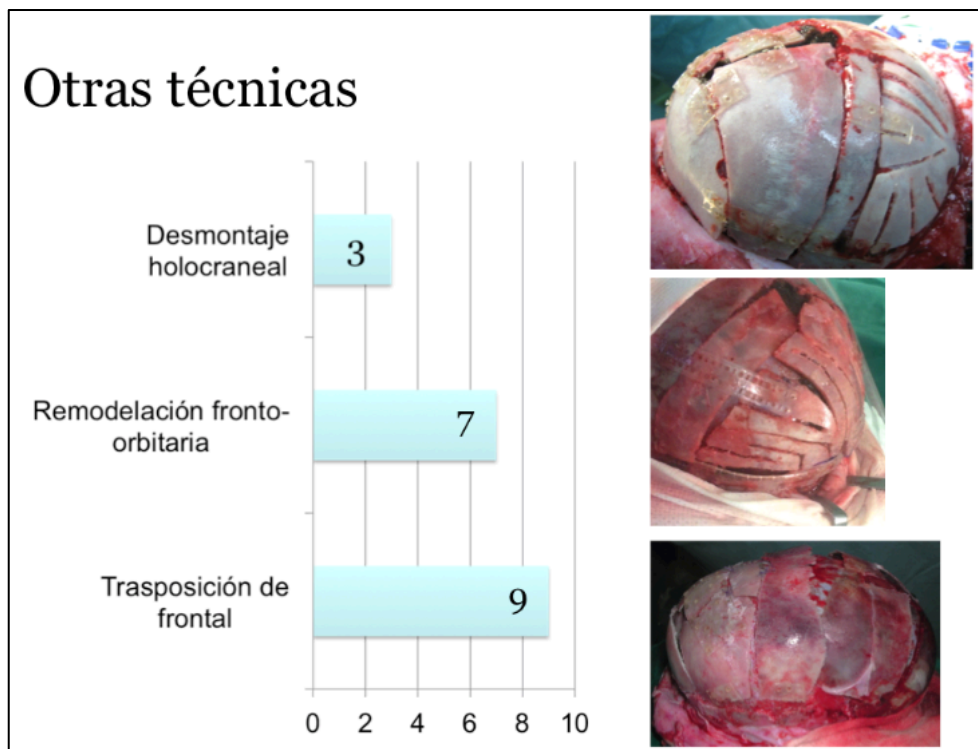
Las características de la población seleccionada se recogen en la tabla 2.

Tabla 3. Características de la población seleccionada (*)

		n (196)	%
Sexo	Varón	139	70,9%
	Hembra	57	29,1%
Edad (meses)	<3	18	9,2%
	3-4	96	49%
	4-6	48	24,5%
	>6	34	17,3%
Uso de casco	Sí	51	26,1%
	No	145	73,9%
Técnica quirúrgica	Endoscópica	52	26,5 %
	Abierta	86	43,9%
	Histórica	58	29,5%
Transfusión hemoderivados	Sí	133	67,9%
	No	63	32,1%
Rx preoperatoria		122	62,2%
Rx postoperatoria		115	58,7%
Fotos preoperatorias		107	54,6%
Fotos postoperatorias		100	51%
TC preoperatorio		86	43,9%
TC postoperatorio		63	32,1%
Complicaciones	Sí	59	30,1%
	No	137	69,9%

(*) Se incluyen los datos referidos a los grupos A (endoscopia), B (abierta) y H (histórico)

Además de la calvariectomía estándar (técnica abierta) y la suturectomía endoscópica (técnica endoscópica), se realizaron otras técnicas quirúrgicas en pacientes con escafocefalia que han sido excluidos de este estudio.



4.1.1. Sexo

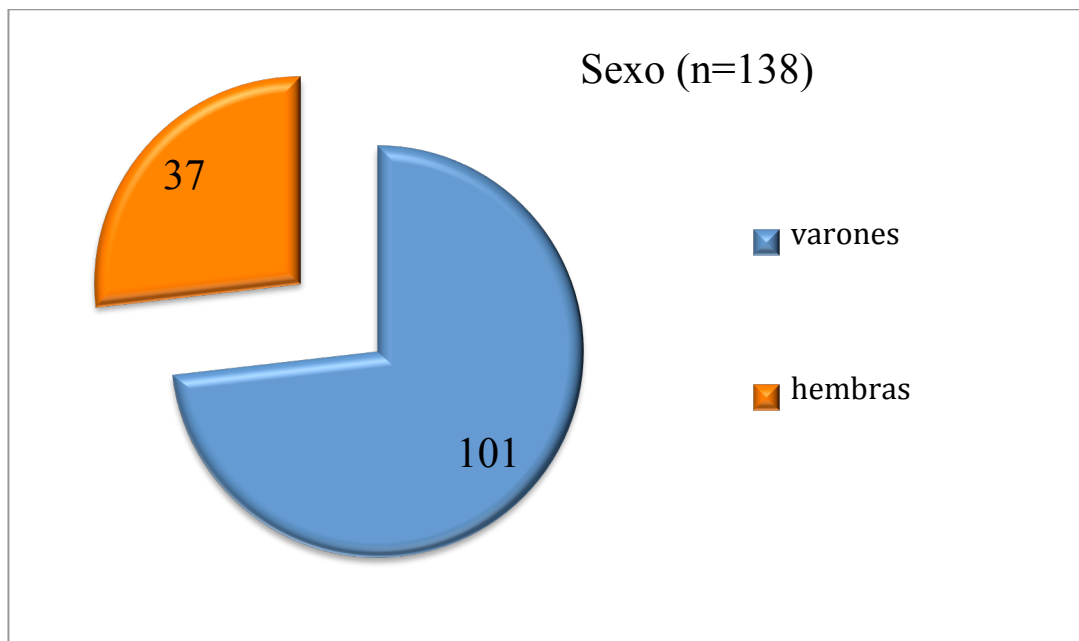
Tabla 4. Sexo

	endoscopia	abierta	historica	total
varones	33 (63,5%)	69 (80,2%)	37 (63,8%)	139 (71%)
hembras	19 (36,5%)	17 (19,8%)	21 (36,2%)	57 (29%)
n total	52	86	58	196

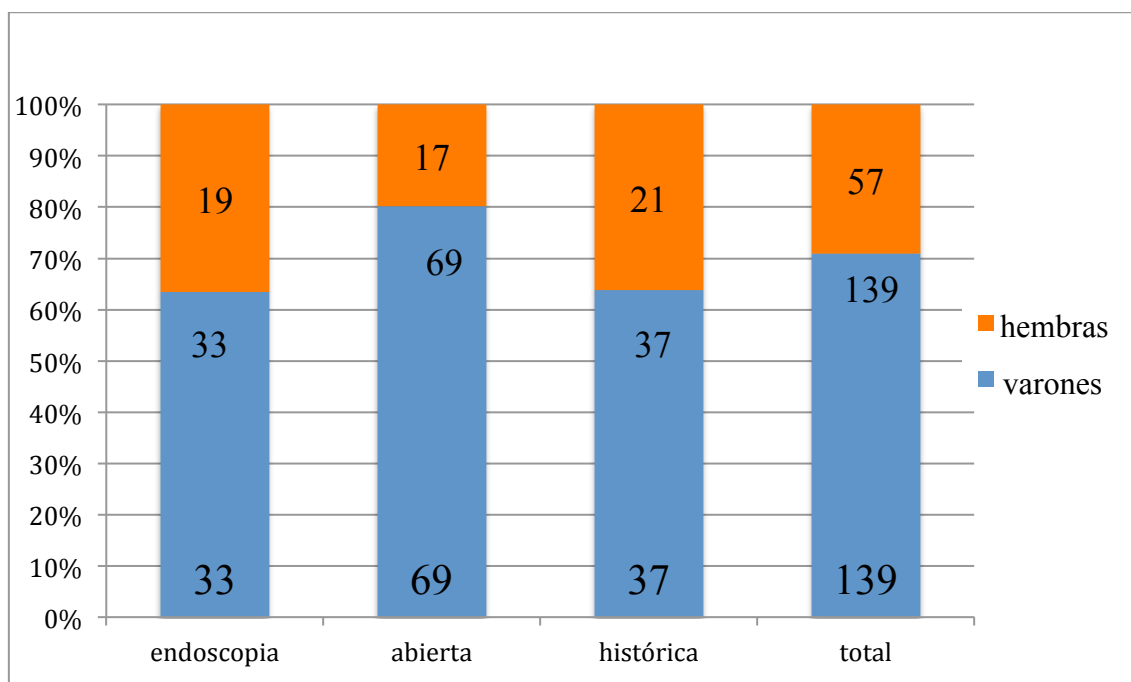
En la serie endoscópica (grupo A), se intervinieron 33 varones (63,5%) y 19 mujeres (36,5%).

De todos los pacientes intervenidos en el periodo Enero de 2003 a Diciembre de 2012 (grupos A y B), treinta y siete (37) eran mujeres (26,81%), mientras que ciento y uno (101) eran varones (73,19 %).

Gráfico 3. Sexo (periodo enero de 2003 a diciembre de 2012)



En la serie global, que incluye todos los 196 pacientes del grupo A, B y H, 57 pacientes eran mujeres (29%) mientras que los 139 restantes eran varones (71%).

Gráfico 4. Sexo (distribución de grupos)

Estos datos coinciden con la mayor parte de las series quirúrgicas publicadas sobre escafocefalia, en las que la proporción varón/hembra oscila entre 2,3/1 y 3,5/1. Llama tan sólo la atención una menor proporción de mujeres en la serie de cirugía abierta (grupo B), con un 80,2% de varones (69 frente a 17), lo que supone un ratio de 4/1, sin que exista una explicación lógica para este dato más allá del azar de la muestra.

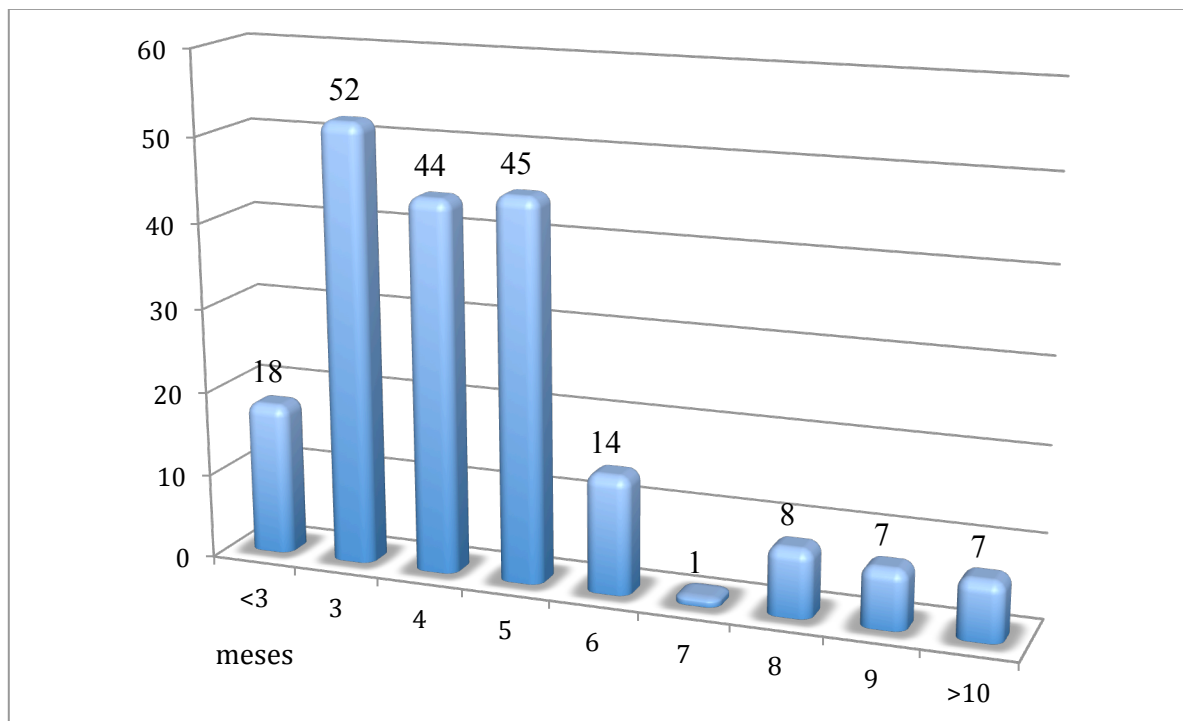
4.1.2. *Edad*

La edad de los pacientes en el momento de la intervención en meses osciló entre las 3 semanas y los 17 meses, con una media de 4,69 meses y una mediana de 4,00 (DS 2,28; 0,3-17). Noventa y seis (96) pacientes, es decir casi la mitad de la serie, se intervinieron entre los 3 y los 4 meses de edad (48,97%).

Tabla 5. Edades (n=196)

Edad (*)	0,3	1	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	8	9	10	11	17
n	2	1	11	4	50	2	40	4	32	13	3	11	1	8	7	1	5	1

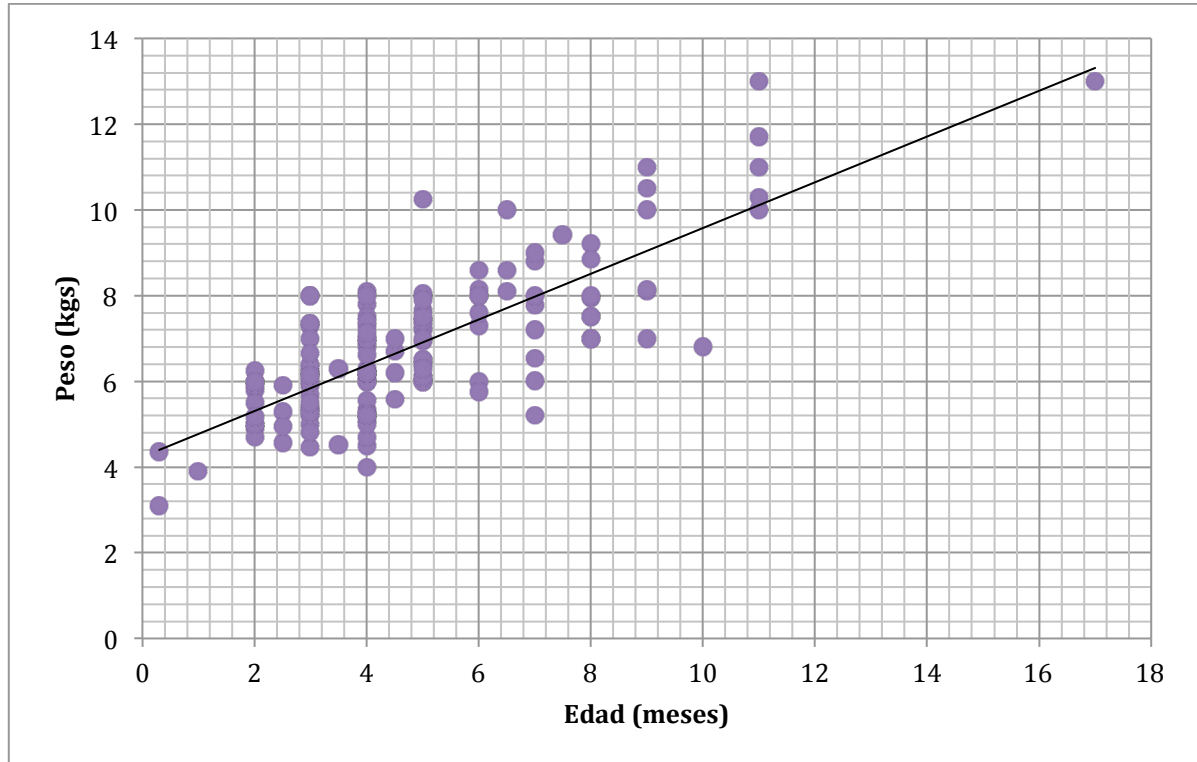
(*) edad en meses

Gráfico 5. Edades (n=196)

4.1.3. *Peso*

El peso de los pacientes correspondientes a los grupos A y B osciló entre los 3,130 kg y los 13 kg (en un paciente de 17 meses de edad), con una media de 6,85 kg y una mediana de 6,58 kg (DS 1,71).

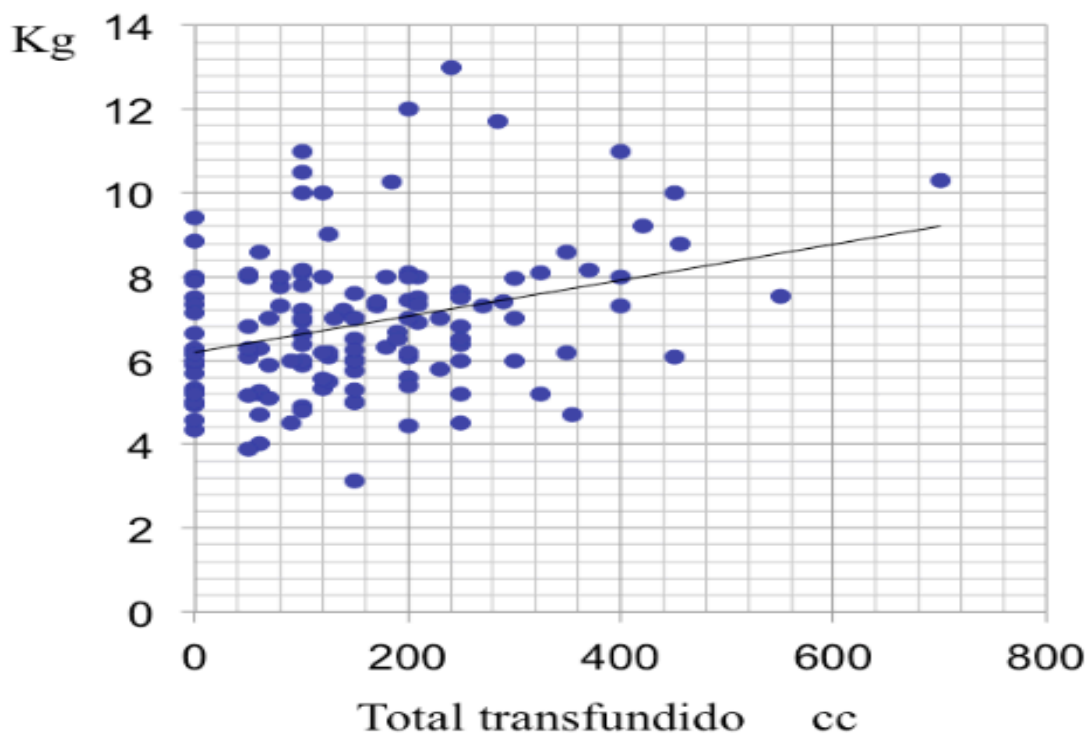
Gráfico 6. Distribución de edades vs peso (n=138)



La probabilidad de recibir una transfusión durante la cirugía se relacionaba con el peso del individuo y se incrementaba, como era de esperar, en pacientes con menor peso con una relación estadísticamente significativa tanto en volumen transfundido total (intraoperatorio más postoperatorio) como en volumen transfundido intraoperatorio ($p < 0,0001$ y $p < 0,0112$ respectivamente)

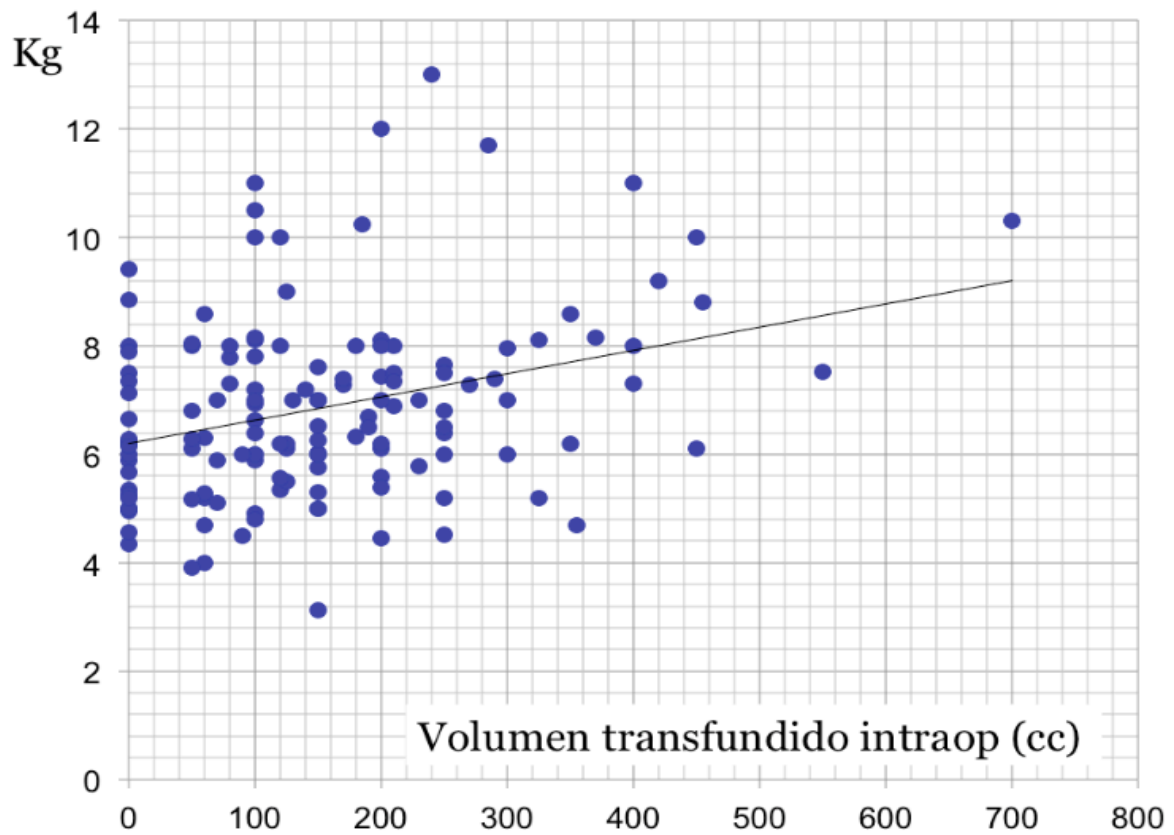
Tabla 6. Peso. Volumen transfundido

<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Peso	138	6,85	1,71	3,125	13,00
Volumen [hemat] intraop (cc)	196	107,70	128,02	0	700,00
Volumen [hemat] postop (cc)	196	63,02	78,69	0	390,00

Gráfico 7. Volumen transfundido total respecto al peso (n=138)

Coefficiente de correlación de Pearson. Valor $p < 0,0001$

Gráfico 8. Volumen transfundido intraoperatorio respecto al peso (n=138)

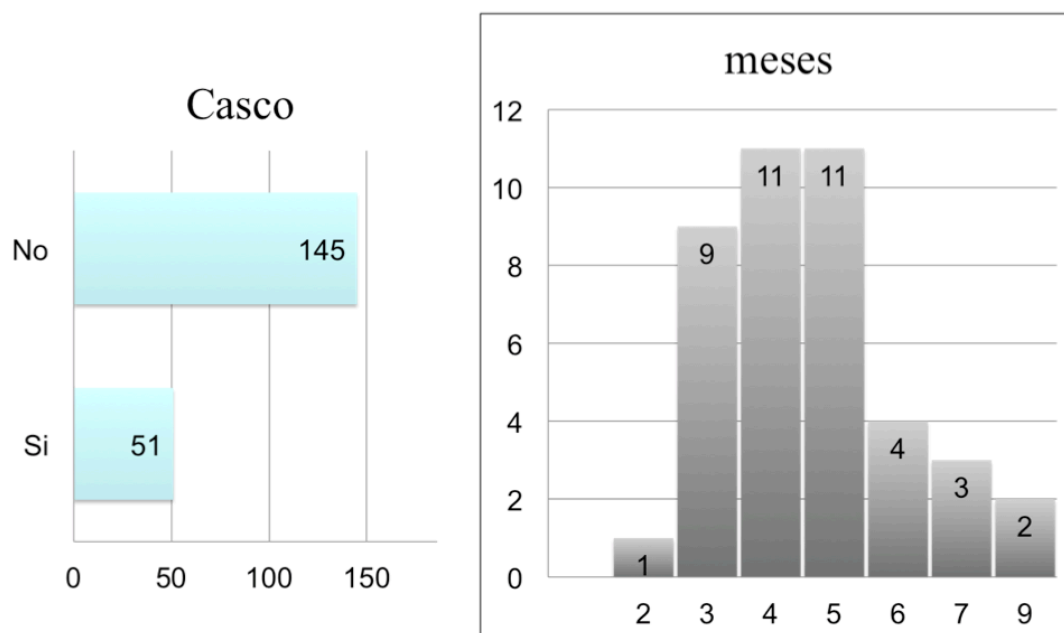


Coeficiente de correlación de Pearson. Valor $p < 0,0112$

4.1.5. *Uso de ortesis craneal (casco)*

Ciento cuarenta y cinco (145) pacientes no utilizaron ortesis craneal postoperatoriamente. En 51 pacientes, se indicó tratamiento con casco tras la intervención (estándar o endoscópica) durante un plazo de tiempo que osciló entre los 2 y los 9 meses.

Gráfico 9. Ortesis craneal (n=196). Pacientes con casco y tiempo de utilización (en meses) (*)



(*) en 10 pacientes no fue posible determinar el tiempo de utilización de la ortesis.

4.1.6. Estudios de imagen

En 74 pacientes (37,76%) se realizaron Rx preoperatorias, y en 81 (41,33%) postoperatorias.

En 86 pacientes (43,88%) se realizaron TC craneales preoperatorios, pero tan solo en un 32,14% de pacientes (63) se llevó a cabo un TC postoperatorio en algún momento de la evolución.

Se recuperaron fotografías de estudio preoperatorias en 89 pacientes (45,4%), y postoperatorias en 96 (48,98%).

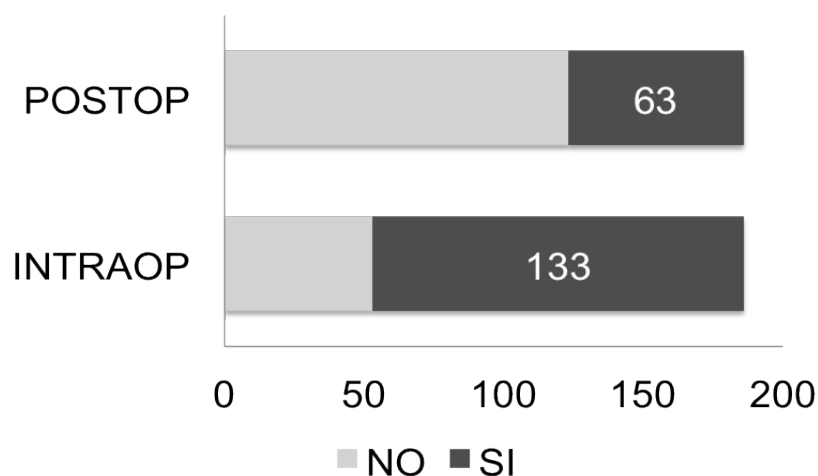
Con todo ello, junto a la craneometría con calibre en la visita en consultas se obtuvieron los parámetros de diámetros AP máximos, diámetros transversos máximos, índices cefálicos y clasificación en la escala modificada de Whitaker.

4.1.7. *Transfusión sanguínea*

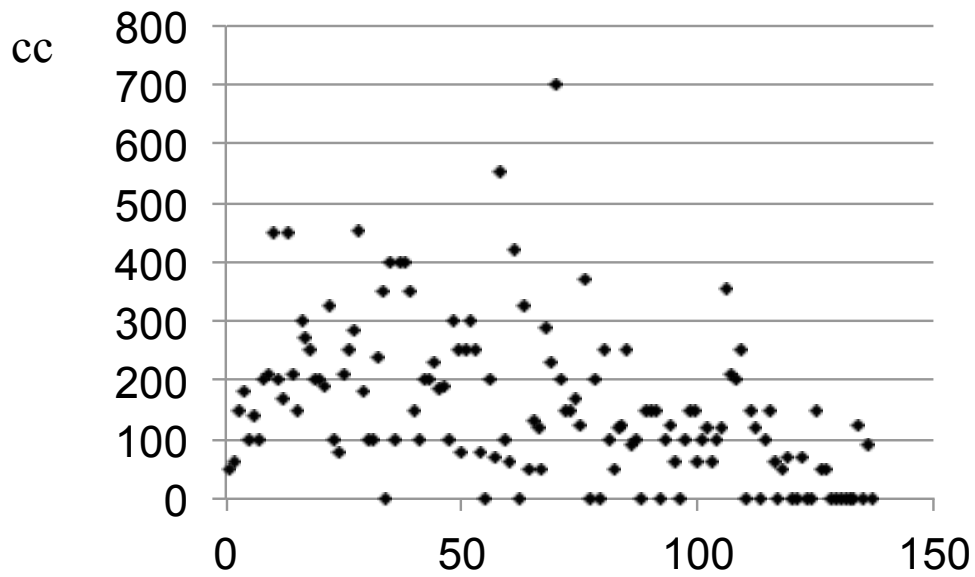
Se cuantificó en todos los pacientes del grupo A (cirugía endoscópica) y de los grupo B (cirugía abierta) y H (histórico) el volumen total de concentrado de hematíes transfundido intraoperatoriamente, en el periodo postoperatorio, y el volumen global, (sumatorio de ambos).

Ciento treinta y tres (133) pacientes precisaron transfusión de concentrado de hematíes intraoperatoriamente, lo que corresponde al 67,86% de los casos. Sesenta tres (63) pacientes precisaron transfusión de concentrado de hematíes postoperatoriamente, durante su estancia en UCI (32,14%).

Gráfico 10. Transfusión de concentrado de hematíes intraoperatoria y postoperatoria (n=196)



El volumen máximo de transfusión intraoperatoria fue de 700 cc. Los pacientes que recibieron más de 200 cc de hemoconcentrado, requirieron asimismo volúmenes variables de plasma fresco.

Gráfico 11. Volúmenes totales transfundidos (n=196)

En todos los pacientes de los grupos A y B pudieron obtenerse datos de los valores de [Hb] y [Hcto] preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios (n=138).

El valor medio de [Hb] intraoperatoria fue de 7,8 g/mL (SD 1,14; rango: 4,7-11,1), con un valor mínimo de 4,7 g/mL; el [Hcto] intraoperatorio medio fue 24,1 %, con mínimo de 13,1% (SD 3,50; rango: 13,1-32,2).

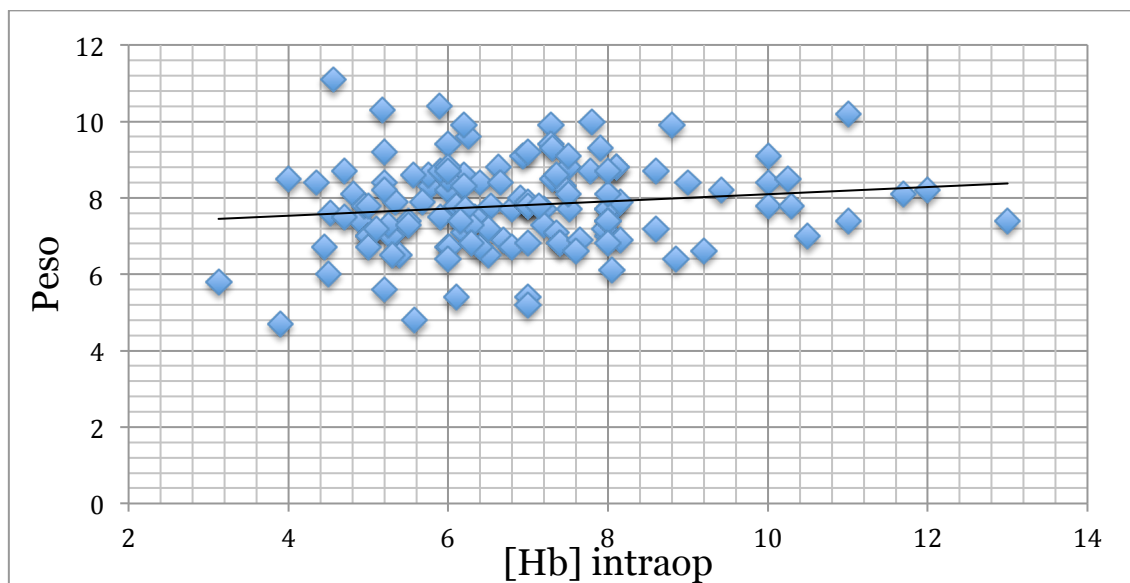
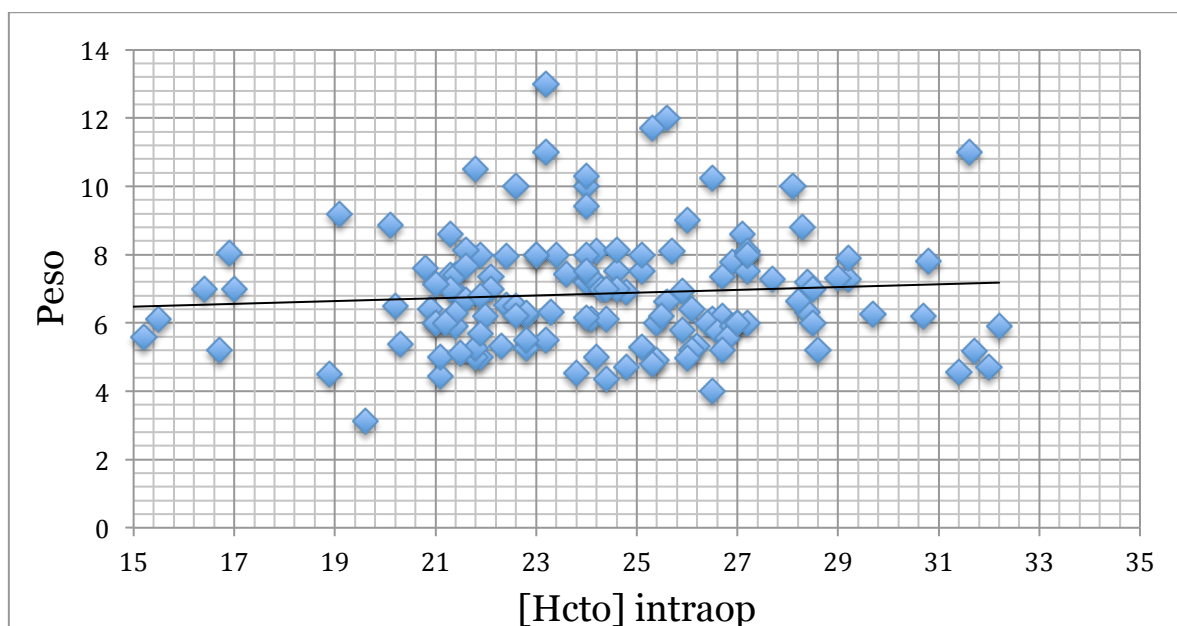
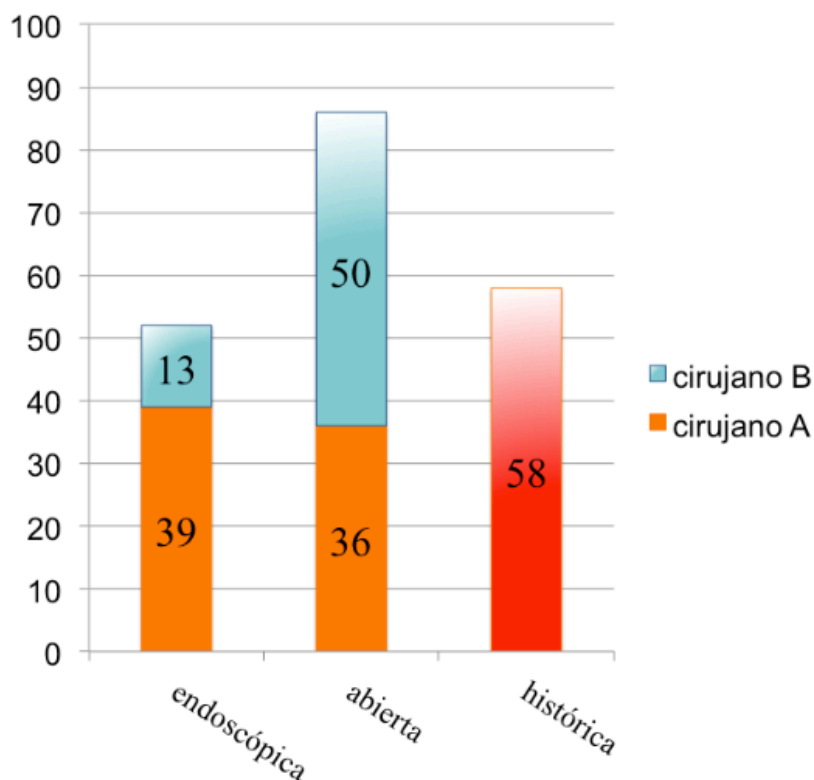
Gráfico 12. Valor mínimo de [Hb] intraoperatoria (n=138)

Gráfico 13. Valor mínimo de [Hcto] introoperatorio (n=138)

4.1.8. Distribución de casos operados por cada cirujano

Entre Enero de 2003 y Diciembre de 2012 se operaron 138 pacientes. De ellos, el cirujano A intervino 39 pacientes por vía endoscópica y 36 con una técnica abierta (total = 75). El cirujano B intervino en el mismo tiempo 13 pacientes por vía endoscópica y 50 pacientes más por una técnica convencional (total = 63).

Además hay que añadir otros 58 pacientes correspondientes a la serie histórica (grupo H) que se operaron con la técnica convencional abierta.

Gráfico 14. Distribución de los casos operados por cirujano (n=196)

4.1.9. *Complicaciones*

Se recogen complicaciones de algún tipo (infección, complicación mayor o menor) en 59 pacientes del total de la serie (30,1%). En el grupo A (cirugía endoscópica) se produjeron complicaciones de algún tipo en 10 pacientes (21,1% del total). En el grupo B (cirugía abierta) se produjeron complicaciones en 38 de los 86 pacientes (44,18%) (véase Tablas 7 y 8).

En los datos obtenidos de la serie histórica (grupo H) no se reflejaban las complicaciones menores, la tasa de infección o las incidencias postoperatorias que retrasaron un posible alta de los pacientes. En los evolutivos clínicos, informes de alta y base de datos se recogieron tan sólo dos complicaciones muy graves.

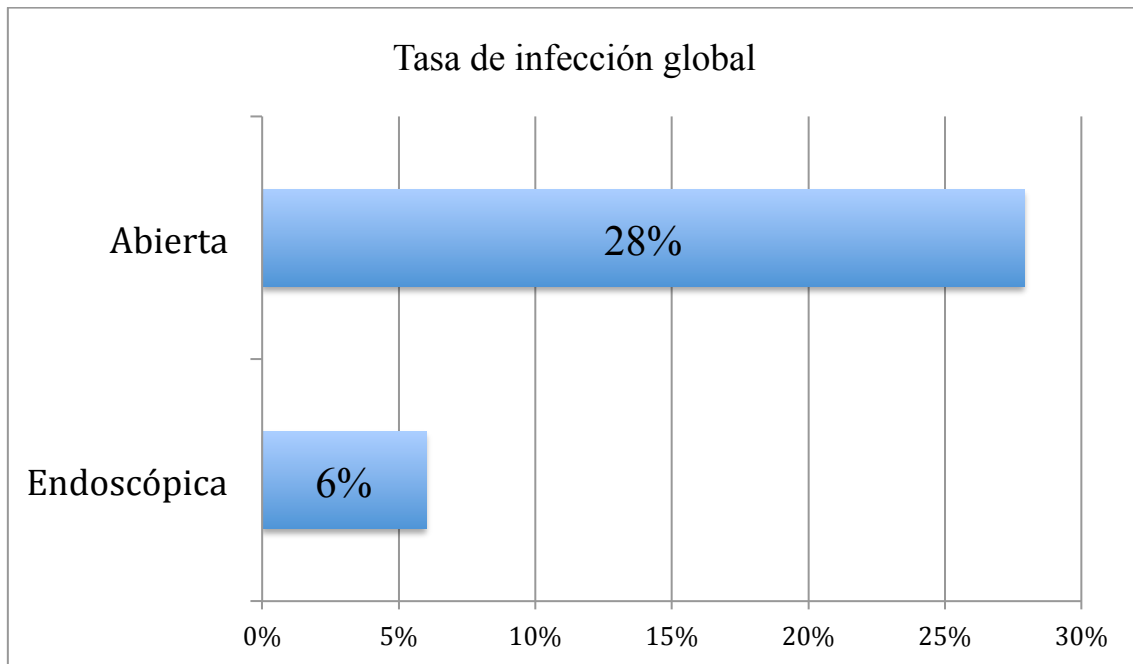
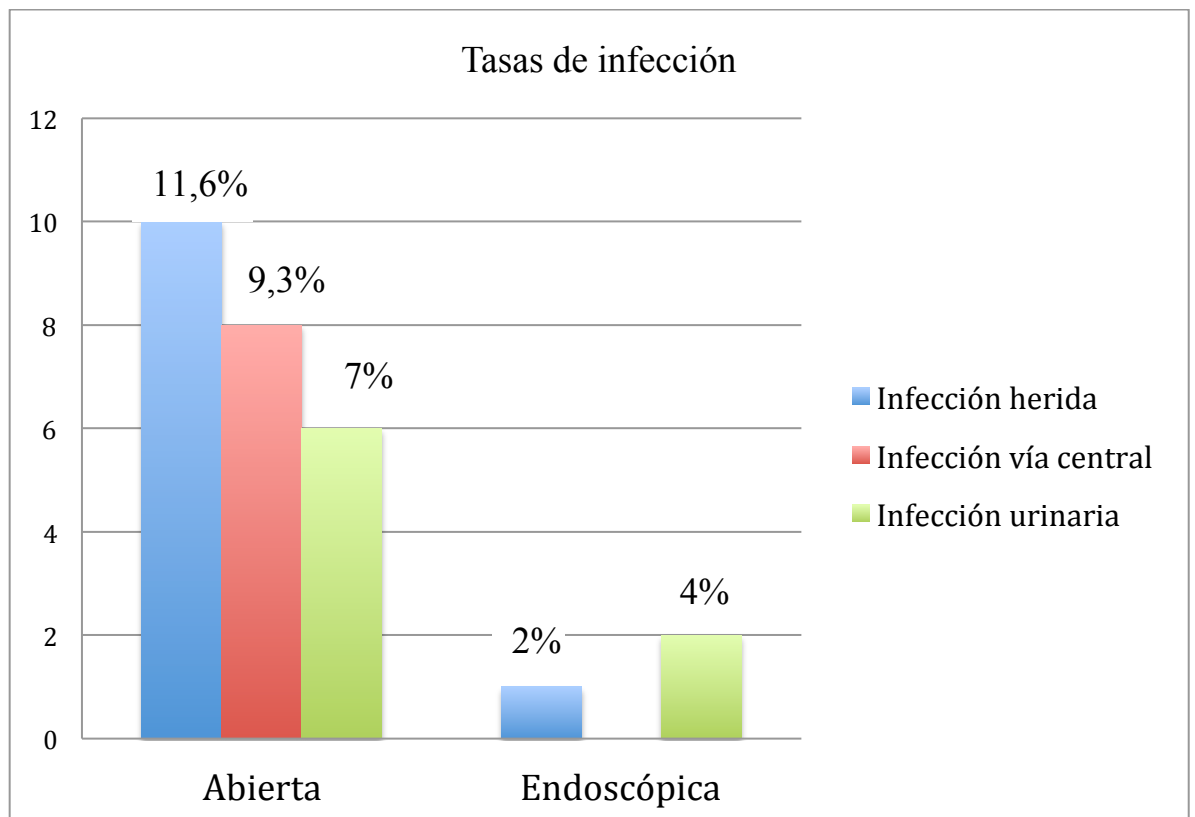
Afortunadamente no existió mortalidad operatoria en la serie.

A. Tasa de infección:

La incidencia de infección en el grupo de *cirugía convencional* fue de 20,93% (18/86). Estos casos corresponden a 10 infecciones de herida quirúrgica (cultivos positivos en el hematoma subgaleal reintervenido) y 8 infecciones de vía central con bacteriemia y hemocultivos positivos. Los gérmenes más habituales fueron el estafilococo (*S. epidermidis*, *S. aureus oxacilin-S, oxa-R*) y el *E. coli*, todos gérmenes que se aíslan habitualmente en la piel de los pacientes. Cinco de los diez casos de infección del hematoma postquirúrgico se relacionaron claramente con una causa hematógena, con foco inicial en la vía central femoral, bacteriemia y colonización posterior del acúmulo subgaleal. Entre las infecciones graves destacan además un caso de osteomielitis focal por *S. aureus oxa-S* y un caso de meningitis por *S. aureus*, en probable relación con una TVP séptica con origen en la vía femoral.

En el grupo de *cirugía endoscópica* no se produjeron infecciones profundas (lecho quirúrgico o de accesos venosos). Se tan sólo se produjo una infección superficial de la herida quirúrgica (2%) que se resolvió con curas locales de la herida y tratamiento antibiótico oral.

En cuanto a la presencia de ***infección urinaria*** en el postoperatorio, en la *cirugía abierta* se produjeron 6 casos (4 casos por *E. coli* y 2 por *Klebsiella*) en los 86 pacientes (6,97%). En la *cirugía endoscópica* se presentaron dos infecciones urinarias (2/52), lo que supone una tasa del 4%, ambas por *E. coli*.

Gráfico 15. Tasa de infección global (n=138)**Gráfico 16. Tasa de infección (desglosada) (n=138)**

B. Complicaciones mayores:

En el grupo de la *cirugía endoscópica* (52 pacientes) se produjeron complicaciones mayores en 5 pacientes (9,6%):

- un desgarro de seno longitudinal superior sin trascendencia postoperatoria, pero que requirió la transfusión de 250 cc de concentrado de hematíes en el postoperatorio inmediato;
- una escara en el vértex (Paciente 19. GRAFICOS) que afectó a todo el espesor del cuero cabelludo probablemente relacionada con el empleo en un plano de disección inadecuado del bisturí eléctrico. Esta paciente ha precisado la implantación de expansores cutáneos y una cirugía posterior con colgajos de rotación por parte del Servicio de Cirugía Plástica Infantil para su solución;
- una hemólisis postransfusional aguda sin repercusiones definitivas que se tradujo en hematuria y anemia que precisó terapia de hiperhidratación;
- una fractura evolutiva a raíz de un desgarro de la duramadre coronal que pasó inadvertida intraoperatoriamente y se diagnosticó a los 3 meses tras la cirugía. La paciente requirió intervención quirúrgica para su reparación con un resultado final excelente (Paciente 45. GRAFICOS);
- finalmente, como complicación inusual, en un paciente se produjo una migración del catéter de la vía femoral a la arteria dorsal del pie, al seccionarse inadvertidamente durante su retirada. El paciente requirió anticoagulación con heparina y un

procedimiento endovascular en la sala de hemodinámica para su extracción.

En el grupo de *cirugía convencional* (86 pacientes) se identificaron 7 pacientes con complicaciones mayores (8,1%). En algunos pacientes se produjo más de una complicación. Entre las infecciones graves deben reseñarse además un caso de osteomielitis focal que requirió nueva intervención para fresado del foco y antibioterapia prolongada y un caso de meningitis por *S. aureus*, en probable relación con una TVP séptica con origen en la vía femoral.

Tres pacientes sufrieron un embolismo aéreo intraoperatorio con inestabilidad hemodinámica importante (grado III) y asistolia prolongada en uno de los casos, aunque afortunadamente sin trascendencia final tras superar la situación de estrés intraoperatorio (3,4%). Finalmente en un paciente se produjo un desgarró dural con fístula de LCR autolimitada, que no requirió posterior tratamiento quirúrgico. Dos pacientes sufrieron una depresión respiratoria tras la extubación, de causa medicamentosa, que requirió reintubación y conexión transitoria a respiración mecánica.

C. Complicaciones menores:

En el grupo de *cirugía abierta* se destacan durante el ingreso 6 casos de síndrome febril postoperatorio sin foco, una infección de la esfera ORL, un TCE leve por caída de la cama, una escara profunda por vendaje compresivo de la capelina y una depresión respiratoria leve post-extubación. Destacan además cinco gastroenteritis agudas (tres virales por *Rotavirus*; una por *Campylobacter*; otra por *Salmonella sp.*).

En el grupo de cirugía endoscópica solo cabe destacar una dehiscencia de la herida quirúrgica que se solucionó con una sutura a pie de cama.

Gráfico 15. Acontecimientos inesperados que produjeron prolongación de la estancia (n=138)

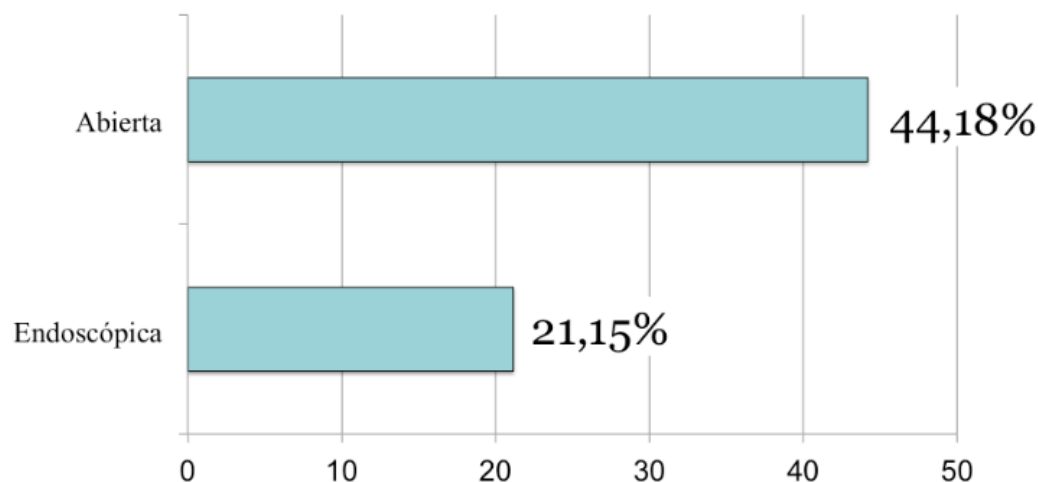


Tabla 7. Complicaciones en grupo de cirugía endoscópica (n=52)

PACIENTE	COMPLICACIONES MENORES	COMPLICACIONES MAYORES	RESULTADO
A.F.B. (E-03)		Desgarro de SLS	Reparación intraoperatoria. Transfusión hemoderivados y prolongación estancia en UCI
M.D.Z. (E-04)	Infección orina (<i>E.coli</i>)		
DM.O.D (E-05)		Migración de catéter de vía central	Anticoagulación prolongada. Procedimiento intervencionista de rescate
P.I.T. (E-06)	Infección superficial herida quirúrgica		
S.L.G. (E-20)		Escara en vértex	Reintervención por C. Plástica
SV.H.A. (E-34)	Infección orina (<i>E.Coli</i>)		
S.G.C (E-38)		Hemólisis postransfusional	Prolongación ingreso en UCI
D.R.P. (E-45)		Fractura evolutiva	Reintervención

Tabla 8. Complicaciones en grupo de cirugía abierta (n=86)

PACIENTE	COMPLICACIONES MENORES	COMPLICACIONES MAYORES	RESULTADO
J.Q.M.(A-3)	Sdrome febril prolongado sin foco	Parada respiratoria post-extubación	Reintubación Prolongación ingreso
I.F.R. (A-6)		Escara frontal por vendaje	Cirugía plástica
E.E.P. (A-7)		Infección vía central y herida quirúrgica (<i>S. aureus</i> Oxacilin-R)	Reintervención
J.D.M. (A-10)	Infección urinaria (<i>E. coli</i>)	Asistolia intraoperatoria (embolismo aéreo?)	Sin secuelas
P.S.C (A-12)		Infección herida quirúrgica (<i>S. epidermidis</i>)	Reintervención
B.G.G (A-13)	Sdrome febril (ORL)		
A.P.S (A-20)	GEA (rotavirus +)	Infección vía central y herida quirúrgica (<i>S. aureus</i> Oxacilin-S)	Reintervención
A.P.F (A-28)	Infección urinaria (<i>E. coli</i>)		
A.T.R (A-32)		Sepsis vía central (<i>E.coli</i>)	
M.P.P (A-34)	GEA (<i>Campylobacter</i>)		Prolongación ingreso
I.S.V. (A-35)		Infección herida quirúrgica (<i>S. aureus</i>)	
A.M.G. (A-37)	GEA (<i>Salmonella</i>)		Prolongación ingreso
J.O.R (A-38)	Infección orina (<i>Klebsiella</i>)	Embolismo aéreo intraop	
A.C.L. (A-39)	Infección orina (<i>E.coli</i>)		
N.G.N (A-40)	Infección orina (<i>Klebsiella</i>) Escara frontal por vendaje		
L.R.M. (A-42)	Depresión respiratoria post-extubación		Reintubación Prolongación ingreso
M.P.M (A-45)	Sdrome febril prolongado TCE en ingreso		Hematoma subdural agudo que no precisó evacuación
J.S.R (A-46)		Sepsis vía central (<i>E.coli</i>)	
A.S.V (A-48)	GEA (rotavirus +)		Prolongación ingreso
R.L.O (A-52)		Infección vía central y herida quirúrgica (<i>S. epidermidis</i>)	Reintervención
F.G.C. (A-54)		Desgarro dural y fístula LCR	Autolimitada
I.L.D. (A-58)	Sdrome febril prolongado sin foco		Prolongación ingreso. Antibioterapia iv
L.R.C. (A-63)		Infección herida quirúrgica (<i>S. epidermidis</i>)	
H.G.R. (A-64)		Infección vía central y herida quirúrgica (<i>S. aureus</i> Oxacilin-R)	Reintervención
A.E.R. (A-69)		Infección herida quirúrgica (<i>S. aureus</i> Oxacilin-S)	Reintervención
D.G.R. (A-71)		Embolismo aéreo intraop	
M.N.O. (A-72)		Infección vía central y herida quirúrgica (<i>Enterobacter aerogenes</i>)	Reintervención
D.P.H. (A-73)	Infección orina (<i>E.coli</i>)		
A.A.P. (A-74)	Escara occipital GEA vírica rotavirus (-)		
D.L.J. (A-77)	Hematoma subgaleal y fiebre prolongada		Prolongación ingreso. Antibioterapia iv

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz

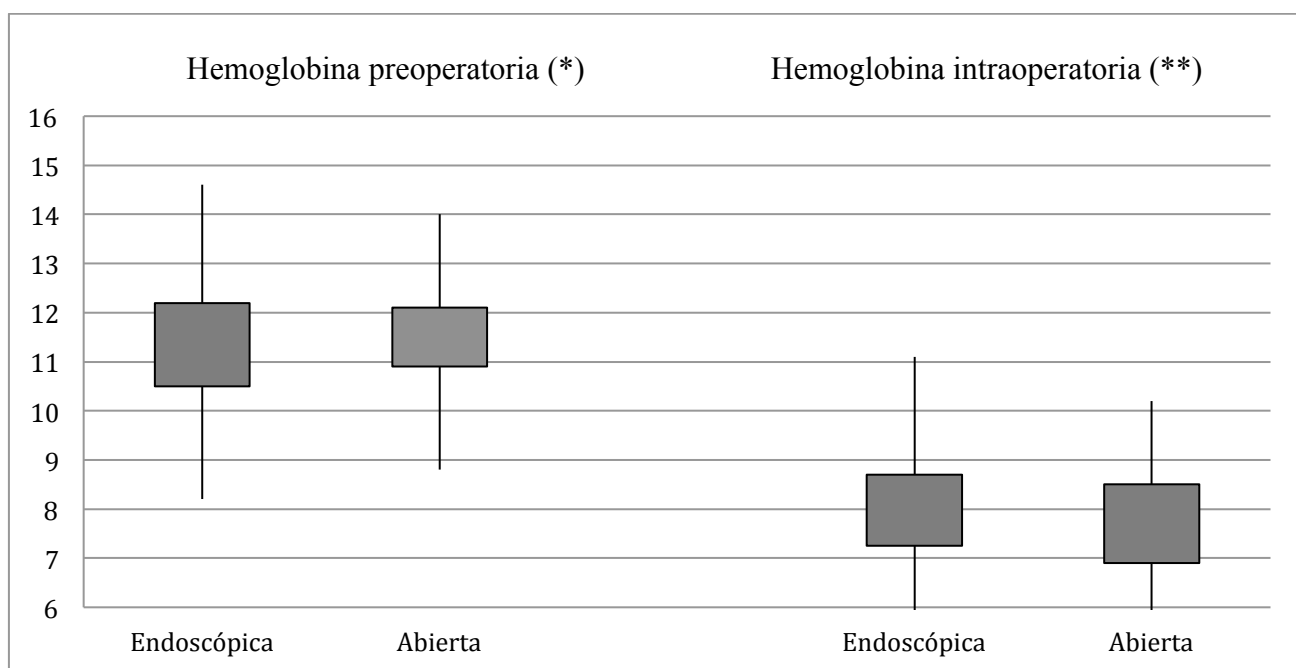
B.A.M. (A-78)	Infección herida quirúrgica por <i>S. aureus</i> . Osteomielitis focal	Reintervención y limpieza. Antibioterapia prolongada
J.S.D. (A-79)	Sdrome febril prolongado sin foco	
A.V.H. (A-82)	Sdrome febril prolongado sin foco	
I.C.D. (A-83)	Meningitis por <i>S. aureus</i> TVP séptica y anticoagulación	

Todas las complicaciones de la serie se describen y analizan detenidamente en un apartado posterior de la “Discusión”.

4.2. ESTUDIO DE VARIABLES. ANALISIS UNIVARIANTE

4.2.1. *[Hb] preoperatoria, [Hb] intraoperatoria y [Hb] postoperatoria*

Si atendemos al parámetro *[hemoglobina]* no observamos diferencias significativas entre los grupos A y B (n=138), ni en el preoperatorio, ni en el intraoperatorio o postoperatorio, lo que indica una distribución homogénea de la variable en los dos grupos (endoscópico vs abierto), así como un manejo anestésico del volumen circulatorio y parámetros hemodinámicos similares en todos los pacientes, independientemente de la técnica empleada.



Wilcoxon two-sample test. (*) p valor = 0,0971; (**) p valor = 0,2107

Lógicamente, los pacientes con un peso más bajo (tanto en el grupo estándar como en el endoscópico), partían de cifras de Hb y hematocrito menores (véase anexo estadística).

Gráfico 16. Relación peso/[Hb] preop (n=138)

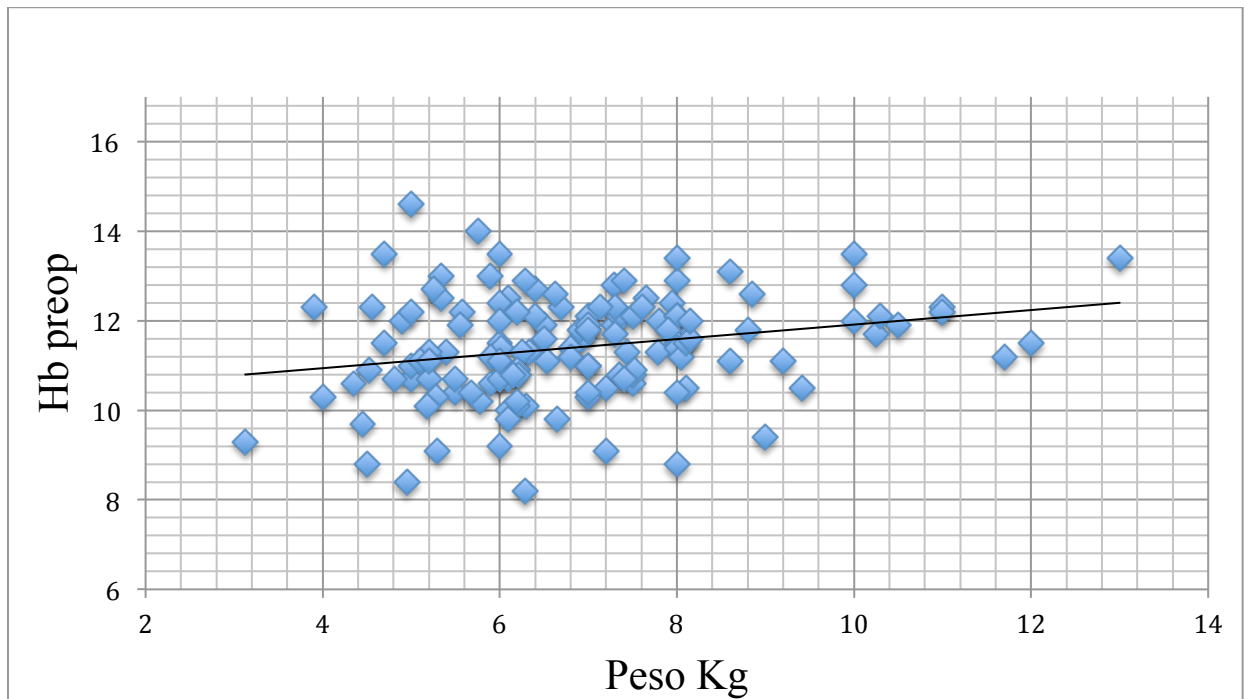
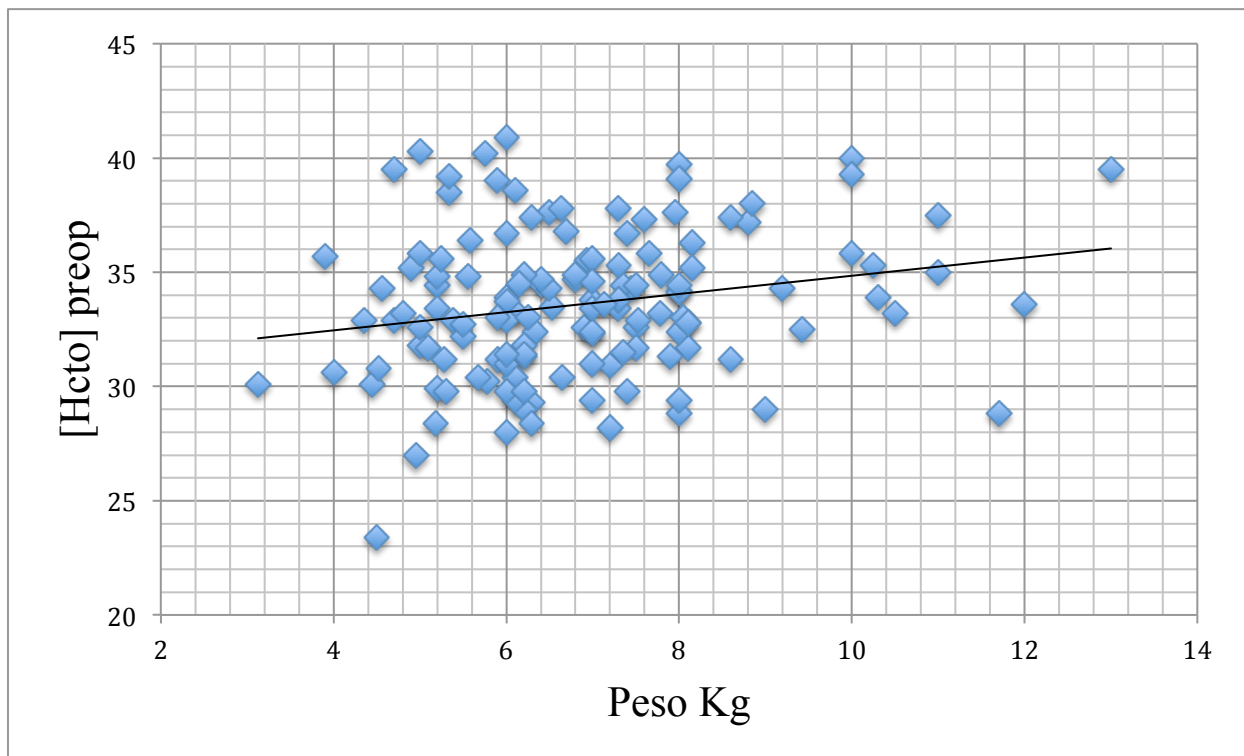
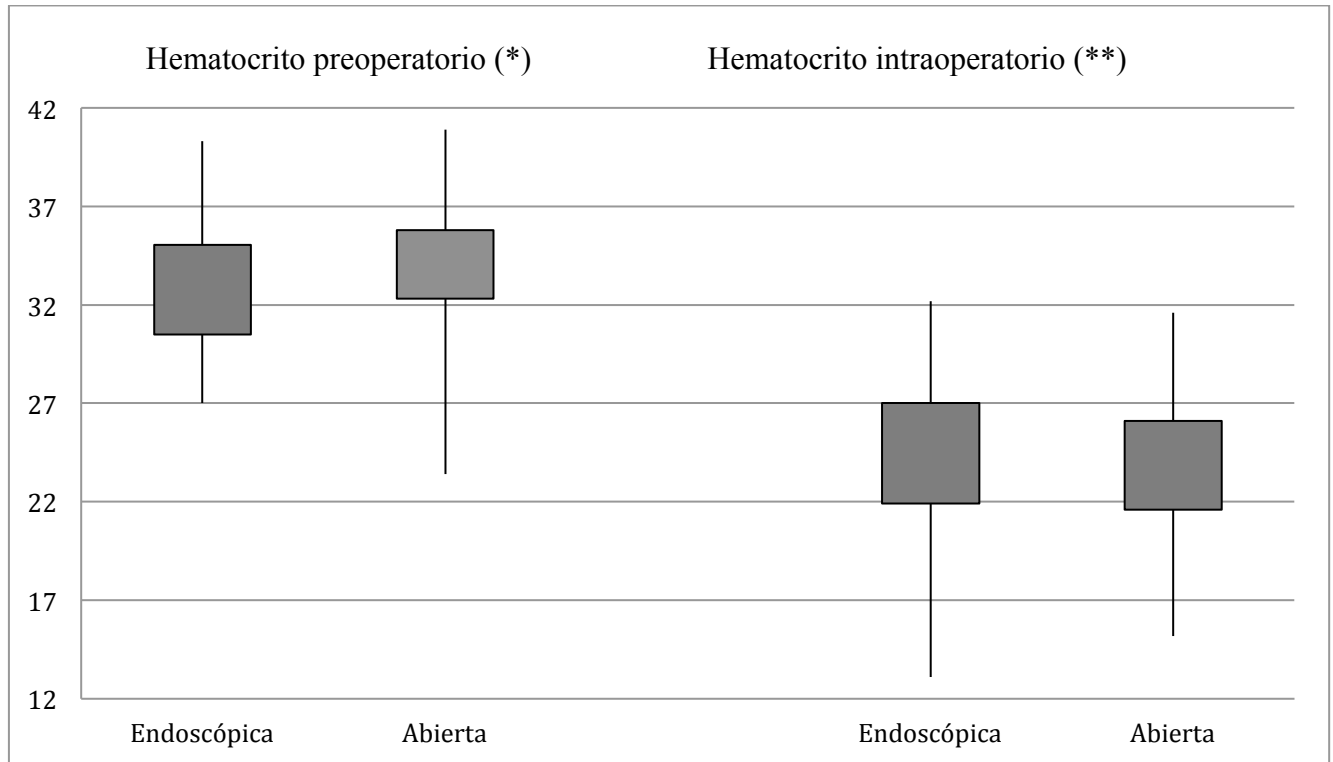


Gráfico 17. Relación peso/[Hcto] preop (n=138)



4.2.2. [Hcto] preoperatorio, [Hcto] intraoperatorio y [Hcto] postoperatorio

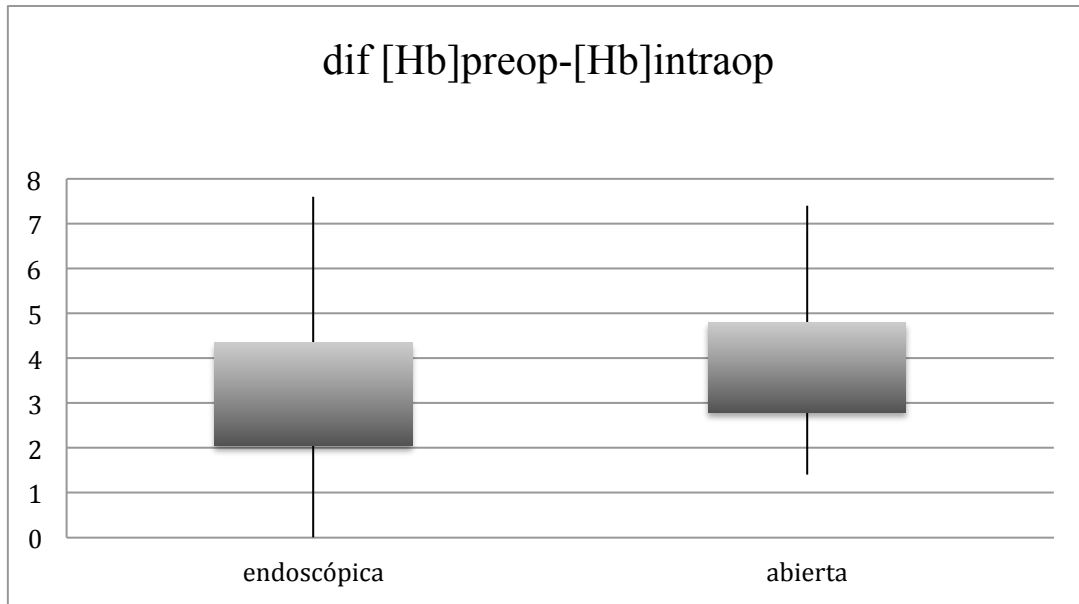
La misma observación podemos hacer respecto al [hematocrito], similar en ambos grupos preop (grupo A y grupo B), intraop y postoperatoriamente, (n=138).



Wilcoxon two-sample test. (*) p valor = 0,0646; (**) p valor = 0,814

4.2.3. Diferencia entre [Hb] preoperatoria y [Hb] intraoperatoria

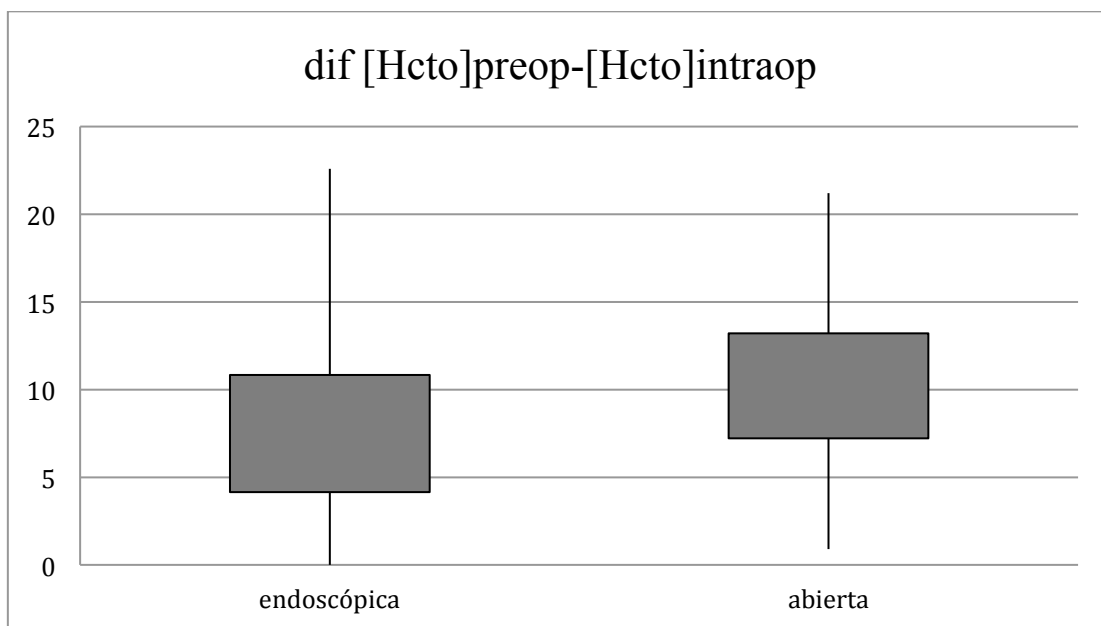
Se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el parámetro (*dif* [Hb]preop-[Hb]intraop) (n=138; p = 0,026), lo que traduce un margen mayor para el inicio de la transfusión en el grupo de endoscopia. La pérdida hemática es menor en el grupo de cirugía endoscópica, y se alcanzan diferencias más bajas entre [Hb]preop y [Hb]intraop. Como veremos, esta significación se alcanza también en la diferencia de [Hcto].



Wilcoxon two-sample test. p valor = 0,026

4.2.4. *Diferencia entre [Hcto] preoperatorio y [Hcto] intraoperatorio*

Idem en la variable (*dif [Hcto]preop-[Hcto]intraop*) ($p=0,013$; $n=138$), con la misma consideración respecto a la tendencia a una diferencia menor en el grupo de endoscopia.

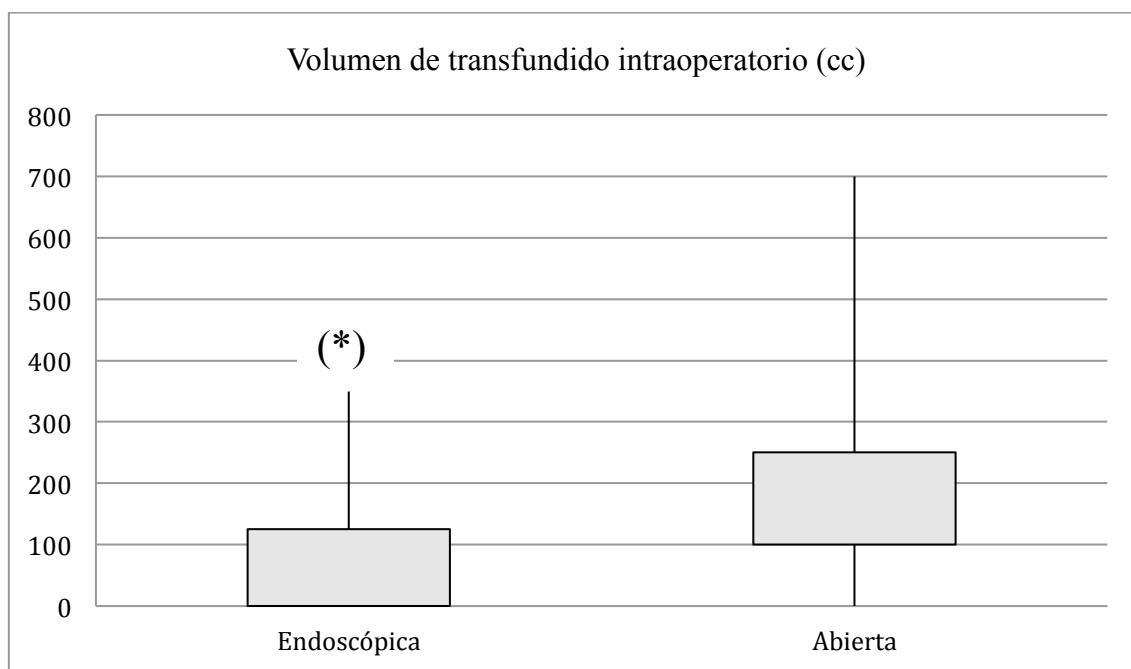


Wilcoxon two-sample test. p valor = 0,013

4.2.5. *Volumen transfundido intraoperatorio*

El análisis de la variable [*concentrado intraoperatorio*] mostró una amplia significación estadística entre los dos grupos (endoscopia vs abierta).

El volumen de transfusión de concentrado de hematíes oscilo entre 0 cc y 350 cc en el grupo endoscópico, con una media de 77,79 cc y una mediana de 65 cc. En el grupo estándar, la media es de 198,43 cc (mediana = 190 cc; rango = 0 a 700 cc). La significación estadística alcanzó una $p < 0,0001$.

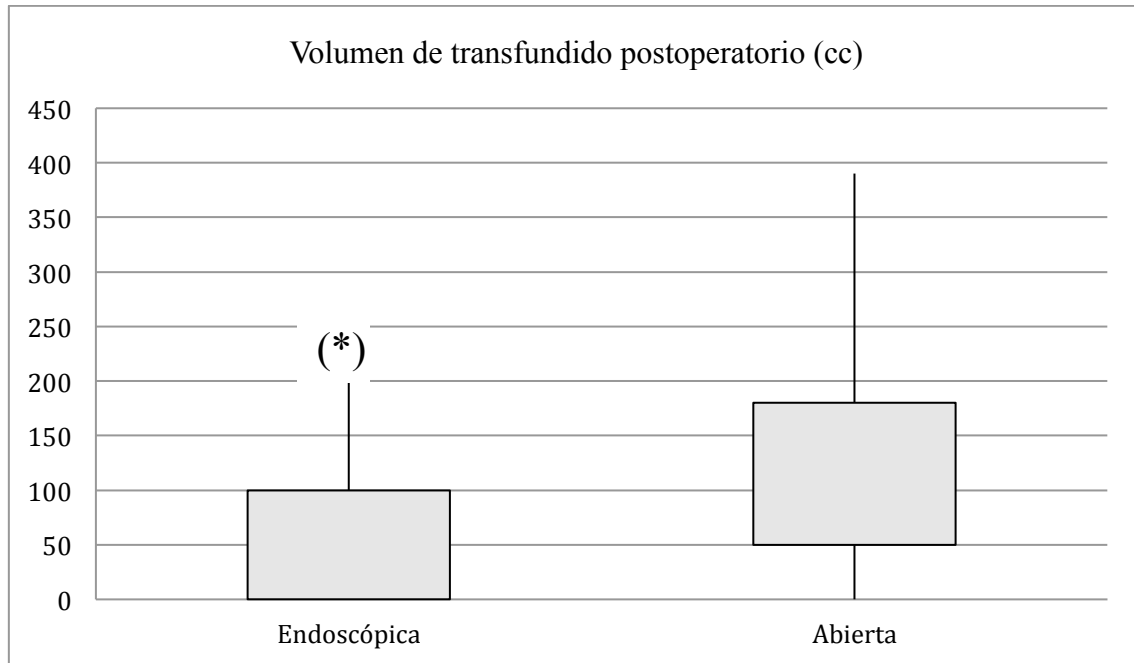


Wilcoxon two-sample test. (*) p valor $< 0,0001$

4.2.6. *Volumen transfundido postoperatorio*

Esta significación también se alcanzaba cuando se analizaba el volumen transfundido de forma postoperatoria entre las dos técnicas ([*concentrado postoperatorio*]), de modo que en el grupo de cirugía endoscópica, el volumen de

concentrado de hematíes osciló entre 0 y 200 cc (media = 46,87 cc), mientras que en el grupo estándar, osciló entre 0 y 390 cc (media = 114,57 cc).



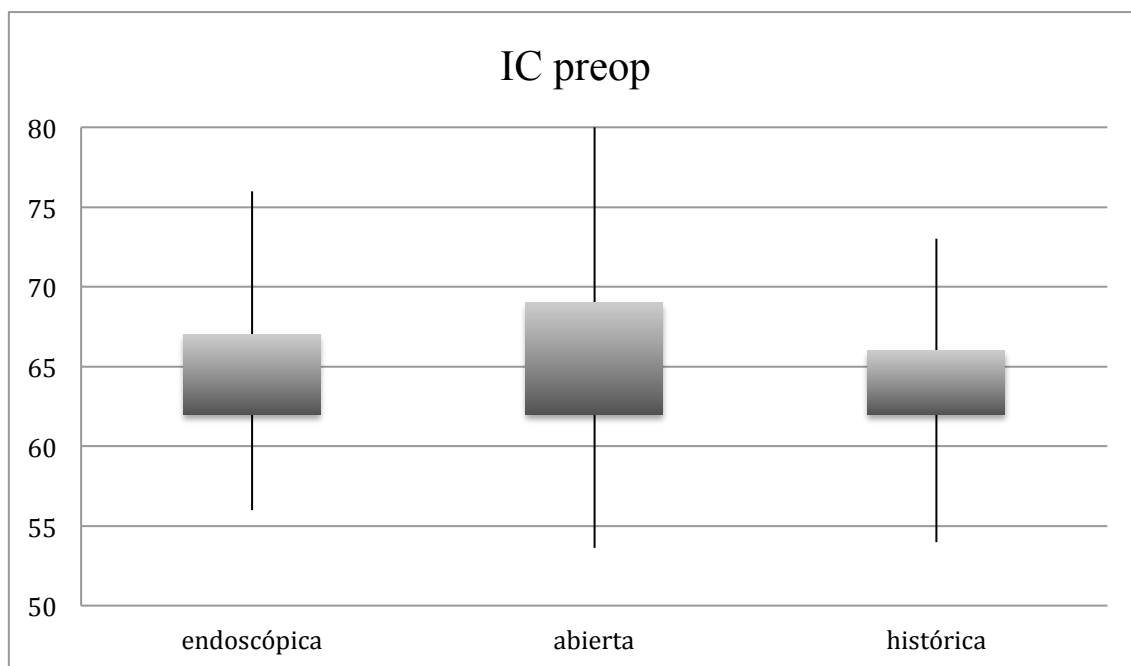
Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0001

4.2.7. *Índice cefálico*

Si atendemos al resultado estético, sin duda el [*índice cefálico*] es el parámetro más útil para la valoración de resultados, ya que relaciona los diámetros anteroposterior y transversal craneales y permite medir cuanto se aleja la deformidad que acontece en la escafocefalia de los índices cefálicos considerados normales. Se obtuvieron datos de IC en los 196 pacientes correspondientes a los grupos *abierto*, *endoscopia* e *histórico*. Se agrupan los pacientes del grupo H (histórico) y B (abierto) por tratarse con la misma técnica quirúrgica.

A. Índice cefálico preoperatorio

Es importante reseñar que no existieron diferencias en el [*índice cefálico*] preoperatorio entre los tres grupos (A, B e H), lo que permite descartar el sesgo de selección de la técnica endoscópica para los casos menos severos. El [*índice cefálico*] fue homogéneo en los grupos endoscópico, abierto e histórico.

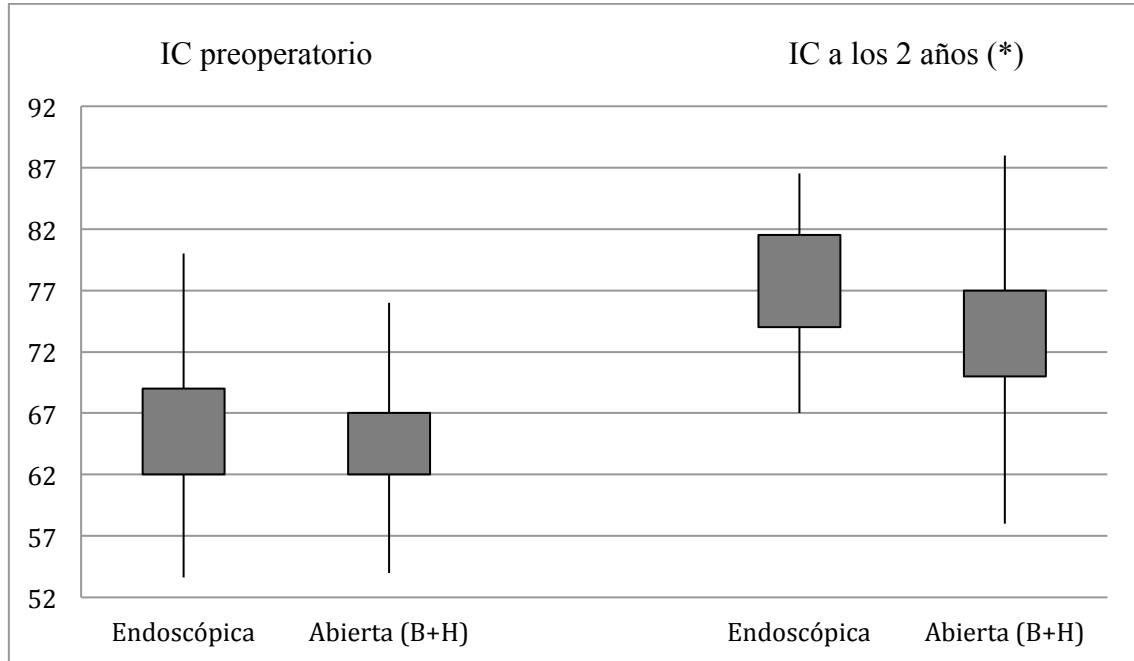


Wilcoxon two-sample test. p valor = 0,4781

B. Índice cefálico postoperatorio

Sin embargo, existe una diferencia muy significativa entre los resultados del índice cefálico postoperatorio a los 6 meses y a los 2 años cuando se compara la técnica abierta (serie estándar e histórica) con la endoscópica, claramente favorable a ésta última. Ello indica una superioridad muy evidente de la técnica endoscópica respecto a la cirugía abierta en cuanto a la corrección de la dolicocefalia característica de la escafocefalia.

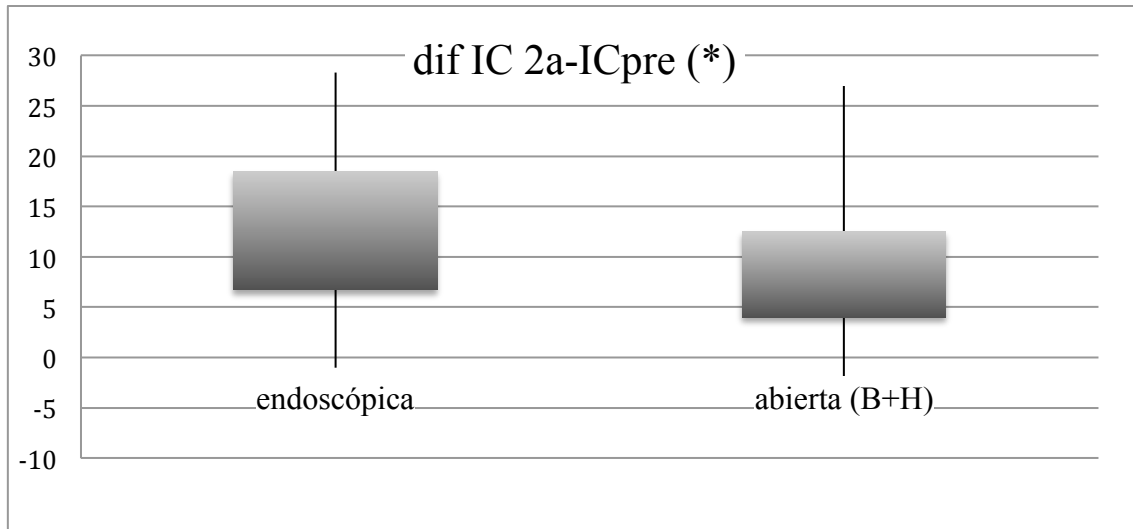
El IC medio a los 2 años en el grupo endoscópico fue de 77,94 (SD 5,22) por 73,08 (SD 5,6) en el grupo de cirugía abierta (B + H).



n=196. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0001

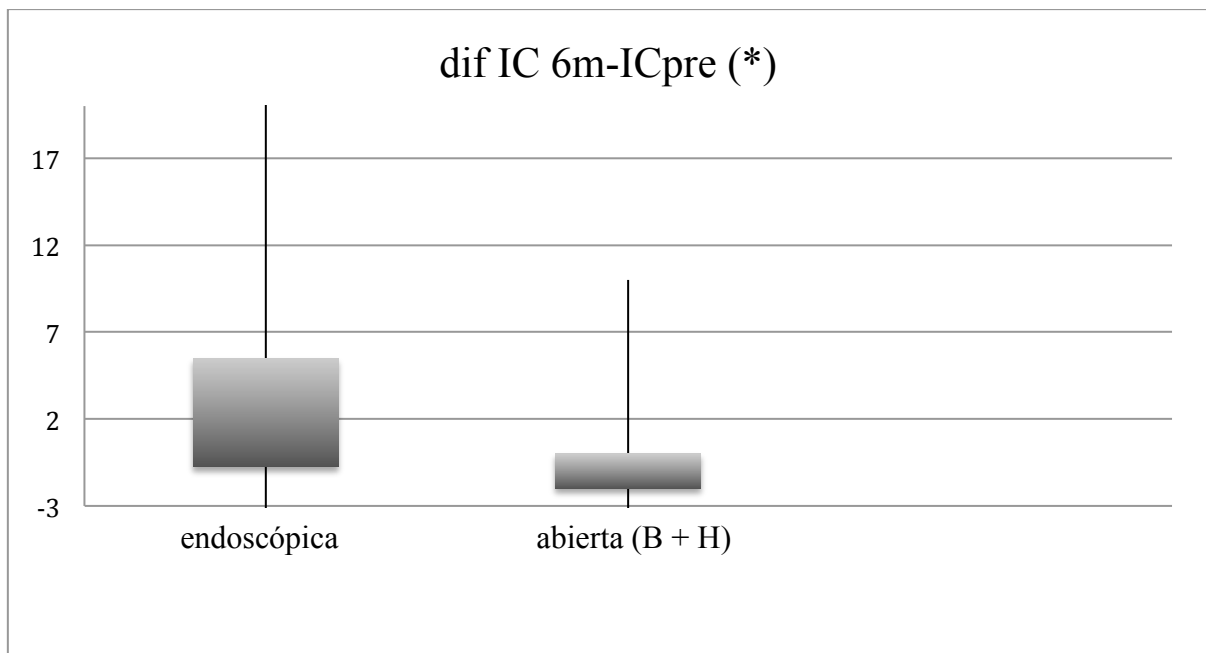
C. Índice cefálico: diferencia entre IC preoperatorio e IC postoperatorio

No sólo el IC postoperatorio a los 2 años es mejor en la cirugía endoscópica, sino que se alcanza un grado de corrección superior (ganancia mayor en el IC 6m y 2 años), indicando una técnica más eficaz ($[dif\ IC\ 2a - IC_{pre}]$),



n=196. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor = 0,0004

y se alcanza más rápidamente (*[dif IC6m-ICpre]*),):



n=196. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0001

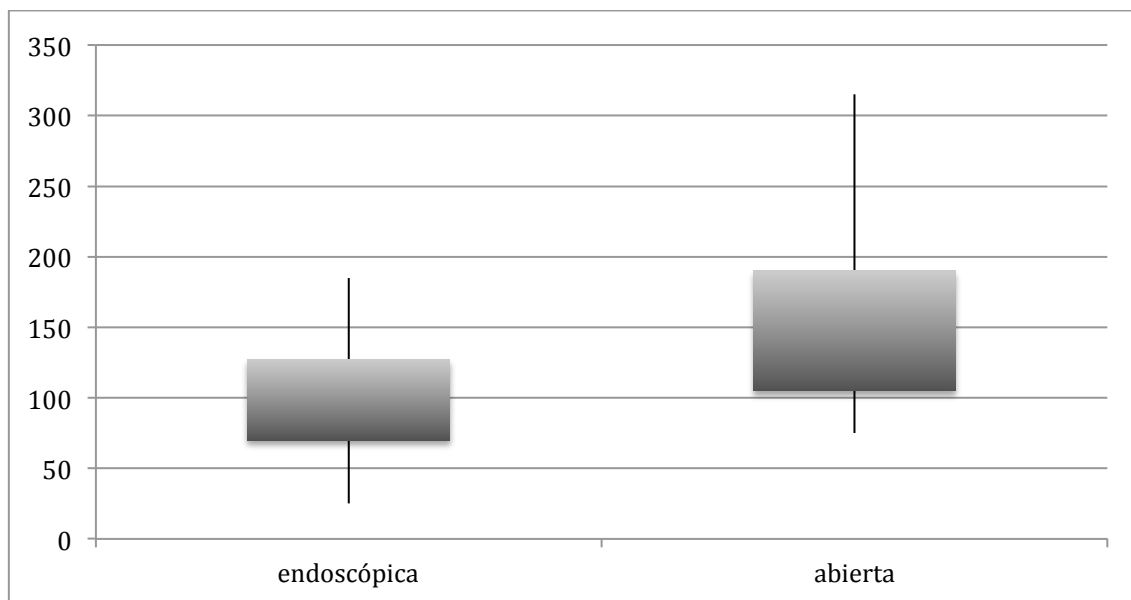
4.2.8. *Tiempo quirúrgico*

El tiempo operatorio en el grupo de cirugía abierta fue de 148,12 minutos de media (rango 75 mins-315 mins; DS 51,87). En el grupo de cirugía endoscópica el

tiempo por término medio fue de 97,40 minutos (rango 25 mins-185 mins; DS 37,55).

La diferencia resultó ampliamente significativa ($p < 0,0001$)

Gráfico 18. Tiempo quirúrgico

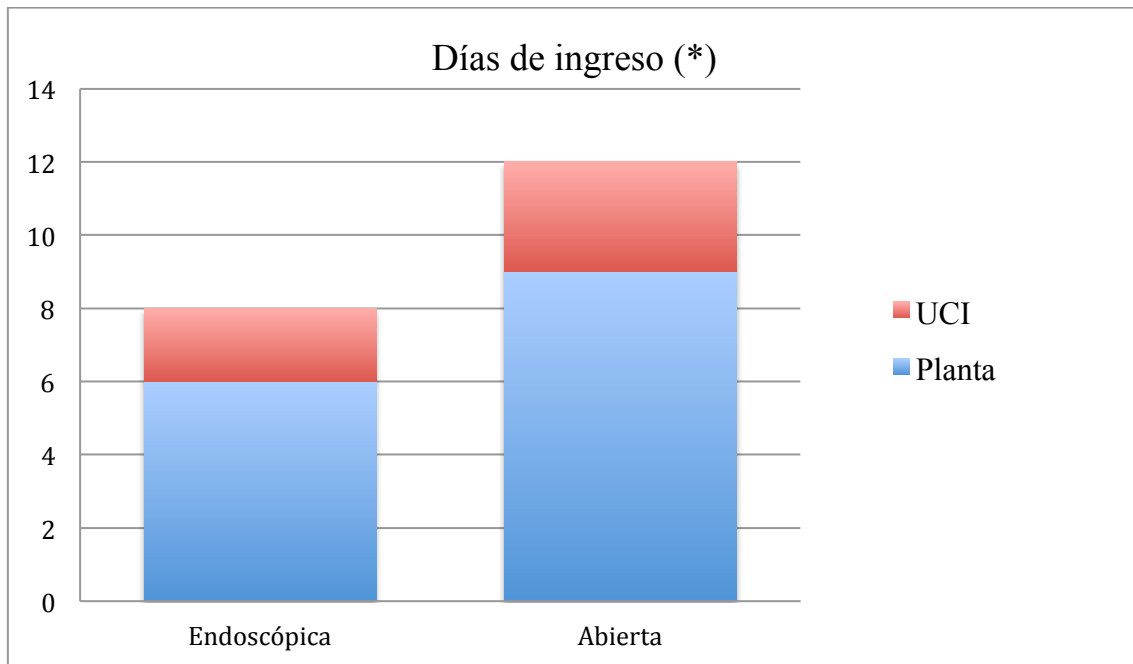


n=138. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor $< 0,0001$

4.2.9. *Días de ingreso*

Si analizamos los días de ingreso totales en una y otra técnica, observamos que el número de días que permanece el paciente en la UCI y en planta es significativamente menor en el grupo endoscópico que en el estándar.

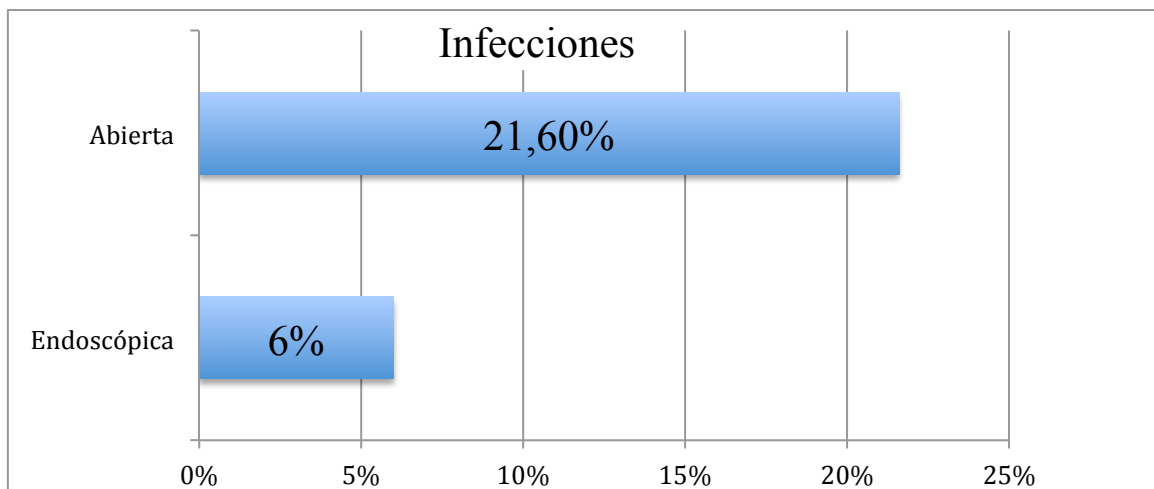
Un paciente tipo del grupo A (cirugía abierta), permanecía ingresado de media 12 días (3 de UCI y 9 de planta), por los 8 días de media del grupo B (endoscópico), con 2 días de UCI y 6 de planta.

Gráfico 19. Días de ingreso

n=138. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0001

4.2.10. Tasa de infección

La tasa de infección en los pacientes intervenidos por la técnica endoscópica fue del 6%. En el grupo estándar alcanzó el 21,6% (p < 0,0001).

Gráfico 20. Tasa de infección

Chi-cuadrado. p < 0,0001

4.2.11. Resultados en la escala de valoración cosmética

En cuanto a los resultados desde el punto de vista cosmético (escala modificada de Whitaker), se observó una clara diferencia entre los grupos endoscópico y abierto. Ambas técnicas consiguen en torno a un 80% de resultados “*bueno*” o “*excelente*” (gráficos 21 y 22), sin embargo los pacientes intervenidos mediante técnica endoscópica obtienen más frecuentemente un resultado “*excelente*”. Entre los pacientes intervenidos por técnica endoscópica, un 60% obtuvo un resultado excelente, y en un 82% se consideró un resultado excelente o bueno. En el grupo de cirugía abierta estos resultados fueron de 35% (“*excelente*”) y un 78% (“*excelente*” o “*bueno*”) repectivamente. Solo un 5,7% de la serie endoscópica obtuvo un resultado “*malo*” (3 pacientes) por un 10,5% en la serie de cirugía abierta. Se observa una mayor proporción de pacientes con resultado “*excelente*” en la serie endoscópica.

Gráfico 21. Resultados de la técnica endoscópica (grupo B. n= 52)

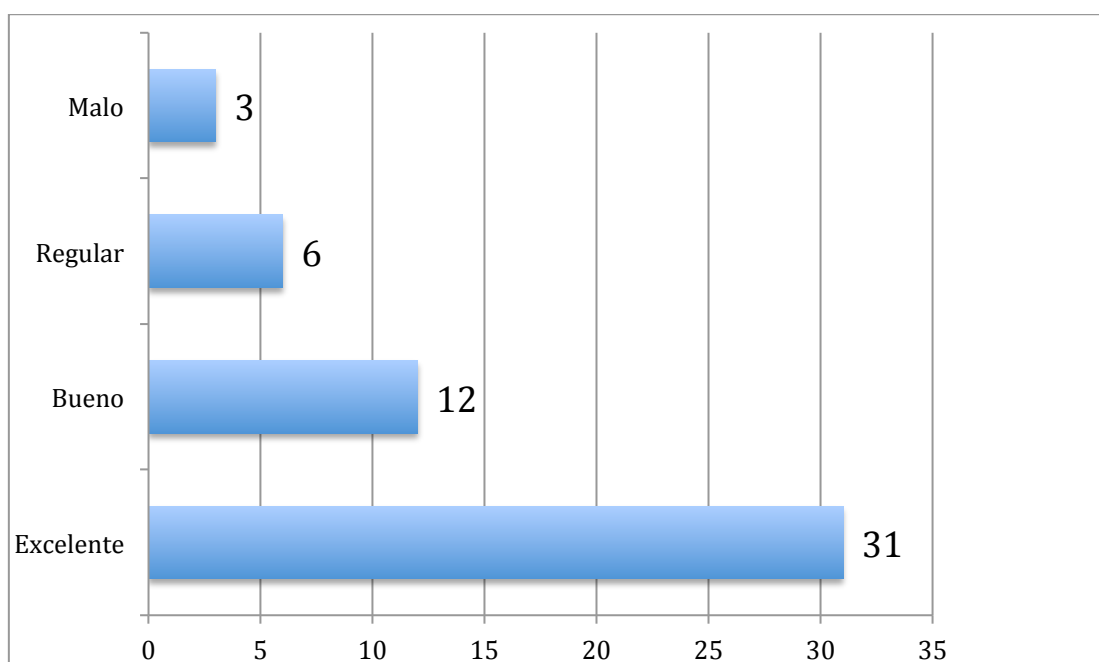
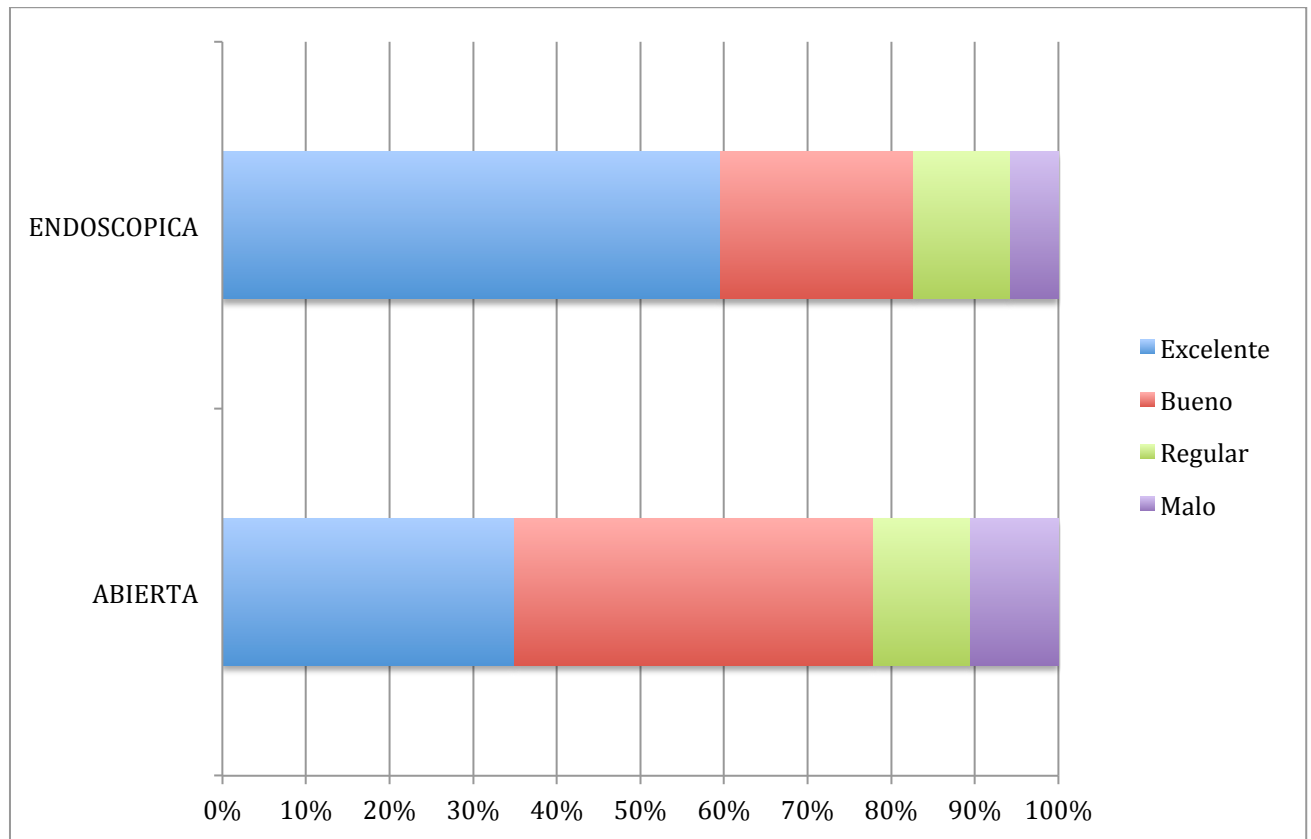


Gráfico 22. Resultado en escala modificada (según técnica)



Chi-cuadrado. (DF 3; 8,91; $p = 0,0389$)

4.3. ANÁLISIS DEL VOLUMEN DE CASOS POR CIRUJANO (*SURGEON CASE-VOLUME*)

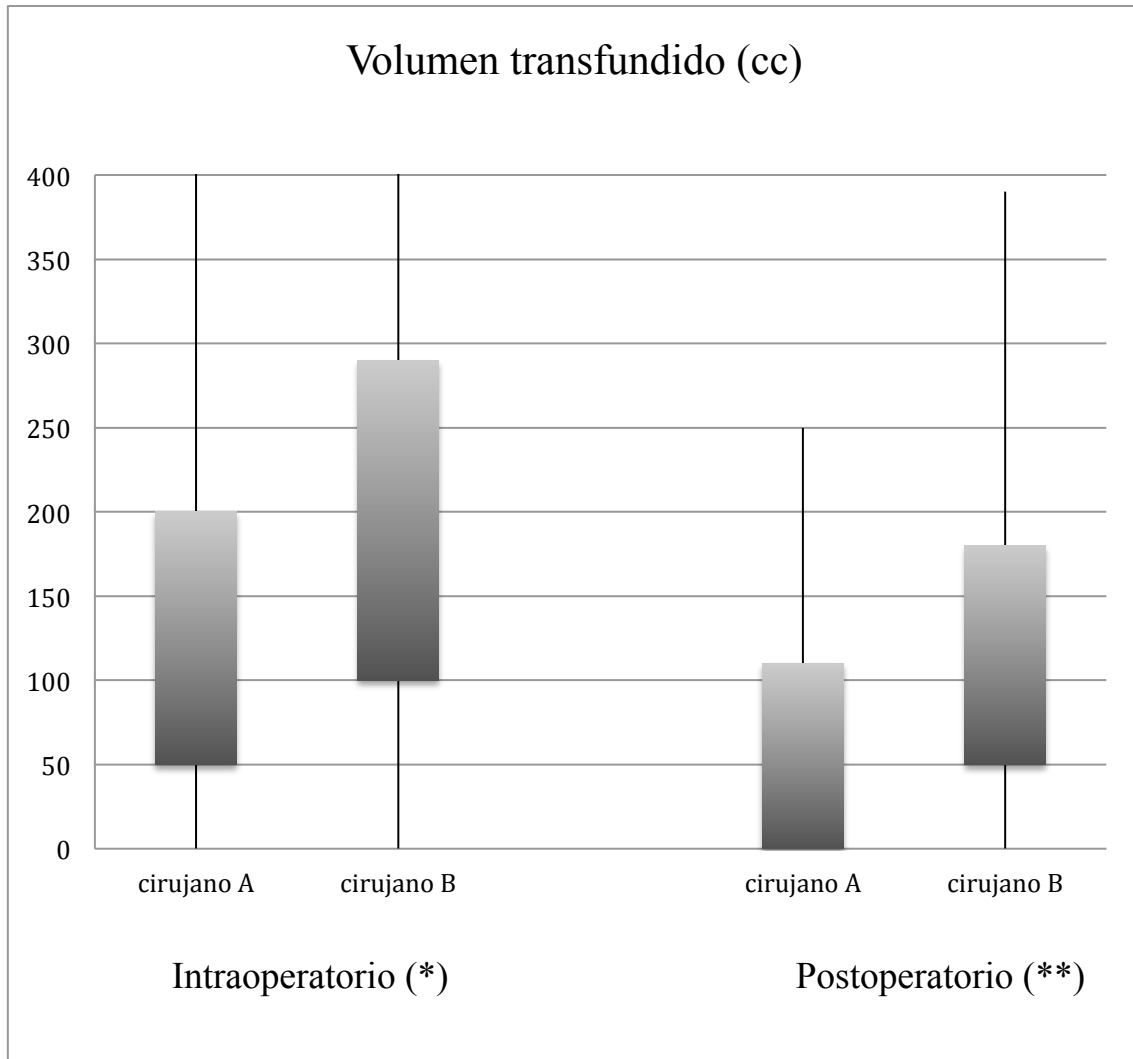
La cirugía endoscópica posee una curva de aprendizaje más larga que la cirugía convencional. No es de extrañar pues, que se produzca variación en cuanto a los resultados obtenidos, y las complicaciones producidas entre los diferentes cirujanos involucrados en función del número de casos intervenidos por cada uno.

4.3.1 [*Hb*] y [*Hcto*] preoperatorios, intraoperatorio y postoperatorios

El análisis de la Hb intraoperatoria y el Hcto intraoperatorio no muestra diferencias significativas entre ambos cirujanos (véase anexo estadística), lo que indica un manejo homogéneo de la dinámica circulatoria durante la cirugía por parte del servicio de Anestesiología. Los puntos de corte para el inicio de la transfusión fue similar en todos los casos en las dos técnicas. Lo mismo ocurre con las cifras finales de Hb y Hcto, idénticas en ambos casos (anexo estadística).

4.3.2. *Volumen transfundido*

Sin embargo, si valoramos la cantidad de sangre transfundida, observamos una diferencia estadística claramente significativa entre el Cirujano A y el Cirujano B a favor del primero, tanto en el volumen transfundido intraoperatoriamente ($p < 0,0005$) como en el volumen transfundido tras la intervención en UCI ($p < 0,0005$):

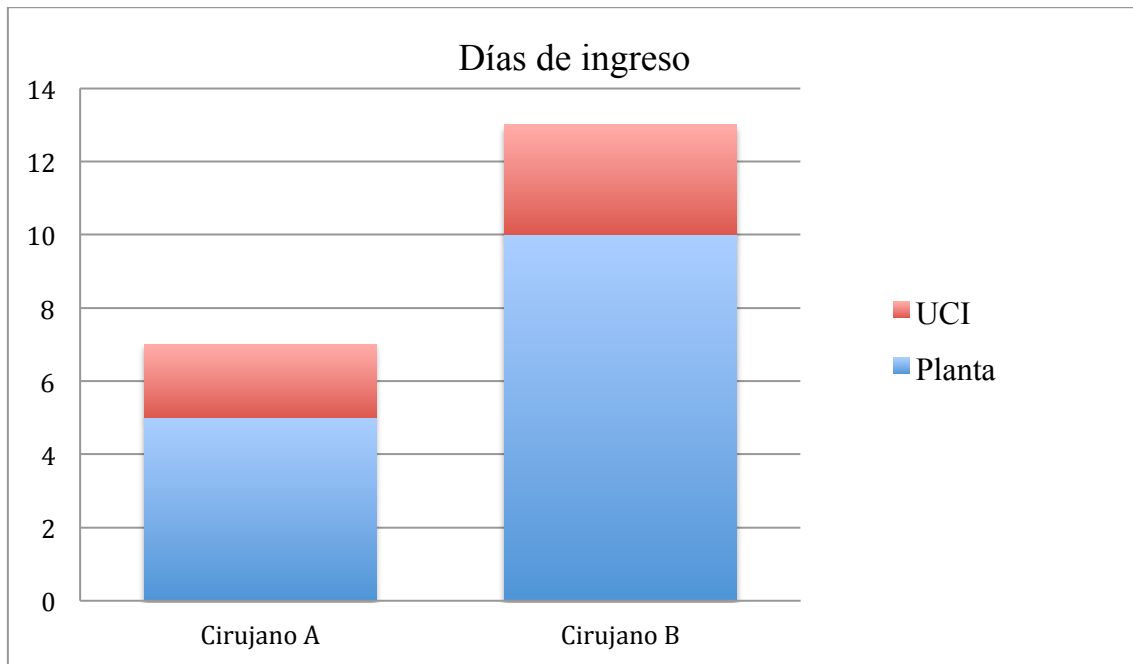


n=196. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0005; (**) p valor < 0,0005

(En la columna de “intraoperatorio” se representa p5-p95)

4.3.3. *Días de ingreso*

Si atendemos al total de días de ingreso, observamos nuevamente diferencias significativas entre los casos atendidos por el cirujano A (estancia total: 7 días; estancia en UCI: 2 días) y los del cirujano B (estancia total: 13 días; estancia en UCI: 3 días)

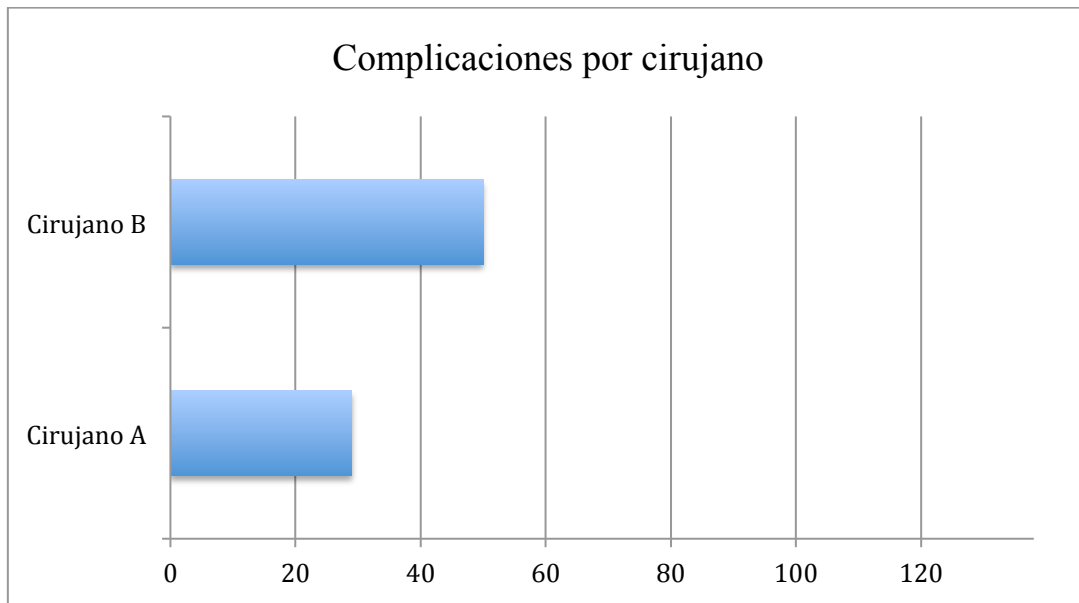
Gráfico 22. Días de ingreso por cirujano (n= 138)

n=138. Wilcoxon two-sample test. (*) p valor < 0,0001

4.3.4. *Indice de complicaciones*

Finalmente, el número de complicaciones (globalmente: tasa de infección, mayores y menores; ver el apartado en la discusión) del cirujano A fue significativamente menor (32%) que en el caso del cirujano B (53%) (Chi-cuadrado; DF 1; p =0,0110).

Table of CIRUJANO by COMPLICACIONES			
CIRUJANO(CIRUJANO)	COMPLICACIONES(COMPLICACIONES)		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	-1	0	
Cirujano A	24	50	74
Cirujano B	34	29	63
Total	58	79	137 100.00
Frequency Missing = 58			

Gráfico 23. Complicaciones por cirujano (n= 138)

Chi-cuadrado (DF 1; 6,45; $p < 0,01$)

4.4 TABLAS SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

4.4.1. *Peso, edad, meses de empleo de casco*

Tabla 9. *Peso, edad, casco*

GRUPO	N Obs	Variable	Media	DS	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	n
B	86	PESO	7.44	1.67	4.45	6.30	7.29	8.00	13.00	86
		EDAD	5.79	2.66	2.00	4.00	5.00	7.50	17.00	86
		CASCO	0.43	1.45	0.00	0.00	0.00	0.00	9.00	86
A	52	PESO	5.88	1.30	3.13	5.00	5.79	6.27	10.00	52
		EDAD	3.45	1.43	0.30	2.50	3.25	4.00	7.00	52
		CASCO	4.12	2.31	0.00	3.00	5.00	6.00	9.00	52
H	58	PESO	4.17	1.38	3.00	3.00	4.00	5.00	9.00	0
		EDAD	4.17	1.38	3.00	3.00	4.00	5.00	9.00	58
		CASCO	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	58

Variable	p valor
PESO	<.0001
EDAD	<.0001
CASCO	<.0001

4.4.2. *Indices cefálicos*

Tabla 10. *Indices cefálicos*

GRUPO	N Obs	Variable	Media	DS	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	n
B	86	IP PREOP	70.05	29.73	23.00	46.00	63.00	91.00	136.00	86
		AP PREOP	105.90	44.95	37.00	67.00	95.00	137.00	214.00	86
		IC PREOP	65.31	3.95	56.00	62.00	65.00	67.00	76.00	86
		IP 6 MESES	84.55	29.00	36.00	64.00	79.00	107.00	144.00	86
		AP 6 MESES	111.10	39.45	46.00	82.00	102.00	139.00	196.00	86
		IC 6 MESES	76.33	4.21	68.00	73.00	76.50	79.00	89.00	86
		IP 2 AÑOS	83.22	28.59	36.00	63.00	77.00	98.00	147.00	86
		AP 2 AÑOS	110.79	39.52	50.00	83.00	100.00	128.00	202.00	86
		IC 2 AÑOS	75.28	4.78	62.00	72.00	76.00	79.00	88.00	86
A	52	IP PREOP	74.96	25.21	27.00	56.00	75.00	95.00	130.00	52
		AP PREOP	114.58	35.83	43.00	86.50	115.50	145.50	180.00	52
		IC PREOP	64.97	5.54	53.60	62.00	64.30	69.00	80.00	52
		IP 6 MESES	80.96	31.27	13.00	57.50	83.00	108.50	150.00	52
		AP 6 MESES	108.83	44.13	17.00	75.50	108.50	146.50	201.00	52
		IC 6 MESES	74.96	5.27	62.30	72.45	75.00	78.15	87.00	52
		IP 2 AÑOS	77.98	22.17	35.00	62.00	75.50	91.50	119.00	52
		AP 2 AÑOS	100.83	29.51	46.00	79.00	100.00	123.50	165.00	52
		IC 2 AÑOS	77.94	5.22	67.00	74.00	79.00	81.50	86.50	52
H	58	IP PREOP	0
		AP PREOP	0
		IC PREOP	62.88	3.75	54.00	62.00	63.00	64.00	73.00	58
		IP 6 MESES	0
		AP 6 MESES	0
		IC 6 MESES	0
		IP 2 AÑOS	0
		AP 2 AÑOS	0
		IC 2 AÑOS	69.81	5.13	58.00	66.00	70.00	72.00	88.00	58

Variable	p valor
IP_PREOP	0.184476
AP_PREOP	0.094967
IC__PREOP	0.005230
IP_2_AÑO	0.544219
AP_1_AÑO	0.357245
IC_2_AÑO	<0.0001
dif_ICpre_6m	<0.0001
dif_ICpre_2a	<0.0001

4.4.3. [Hb], [Hcto] y transfusión

Tabla 11. [Hb], [Hcto] y transfusión

GRUPO	N Obs	Variable	Media	DS	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	N
B	86	CONCENTRA INTRAOP	198.43	130.91	0.00	100.00	190.00	250.00	700.00	86
		CONCENTRAD POSTOP	114.57	82.08	0.00	50.00	110.00	180.00	390.00	86
		HCTO PREOP	33.93	3.11	23.40	32.30	33.90	35.80	40.90	86
		HCTO INTRAOP	23.72	3.34	15.20	21.60	24.00	26.10	31.60	86
		HCTO POSTOP	33.09	4.23	21.30	30.30	33.55	35.80	42.80	86
		HB PREOP	11.52	1.01	8.80	10.90	11.60	12.10	14.00	86
		HB INTRAOP	7.70	1.11	4.80	6.90	7.70	8.50	10.20	86
		HB POSTOP	11.69	3.79	7.40	10.30	11.30	12.20	35.20	86
A	52	CONCENTRA INTRAOP	77.79	78.24	0.00	0.00	65.00	125.00	355.00	52
		CONCENTRAD POSTOP	46.87	56.08	0.00	0.00	17.50	100.00	200.00	52
		HCTO PREOP	33.04	3.30	27.00	30.50	32.80	35.05	40.30	52
		HCTO INTRAOP	24.94	3.66	13.10	21.90	25.10	27.00	32.20	52
		HCTO POSTOP	33.56	5.68	23.40	29.80	33.85	37.35	47.00	52
		HB PREOP	11.22	1.33	8.20	10.50	11.05	12.20	14.60	52
		HB INTRAOP	7.97	1.17	4.70	7.25	7.90	8.70	11.10	52
		HB POSTOP	11.24	1.91	7.50	9.80	11.45	12.60	15.50	52

Variable	p valor
CONCENTRADO__INTRAOP	<.0001
CONCENTRADO__POSTOP	<.0001
HCTO_PREOP	0.062128
HCTO_INTRAOP	0.078779
HCTO_POSTOP	0.608714
HB_PREOP	0.094387
HB_INTRAOP	0.207766
HB_POSTOP	0.921224

4.4.4. *Días de ingreso*

Tabla 12. Días de ingreso

GRUPO	N Obs	Variable	Media	DS	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	n
B	86									
		DIAS DE INGRESO	10.62	3.87	6.00	8.00	9.00	12.00	21.00	86
		DÍAS DE UCI	3.12	0.71	2.00	3.00	3.00	3.00	6.00	86
A	52									
		DIAS DE INGRESO	6.90	3.95	2.00	5.00	6.00	8.00	28.00	52
		DÍAS DE UCI	1.98	0.73	1.00	2.00	2.00	2.00	4.00	52

Variable	p valor
DIAS_DE_INGRESO	<.0001
DÍAS_DE_UCI	<.0001

4.4.5. *Tiempo quirúrgico***Tabla 13. Tiempo quirúrgico**

GRUPO	N Obs	Variable	Media	DS	Mínimo	p25	p50	p75	Máximo	n
B	86	T QX	148.12	51.87	75.00	105.00	135.00	190.00	315.00	86
A	52	T QX	97.40	37.55	25.00	70.00	90.00	127.50	185.00	52

Variable	pvalue
T_QX	<.0001

4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante se realizó mediante test de regresión lineal múltiple. En este análisis se incluyeron los pacientes correspondientes a los grupos de cirugía endoscópica (grupo A) y abierta (grupo B), para su comparación.

Las variables dependientes recogidas fueron:

1. [Hcto] preoperatorio;
2. [Hcto] intraoperatorio;
3. [Hcto] postoperatorio;
4. [Hb] preoperatoria;
5. [Hb] intraoperatoria;
6. [Hb] postoperatoria;
7. dif[Hcto intra_post]: diferencia entre los valores de Hcto intra y postoperatorio;
8. dif[Hb intra_post]: diferencia entre los valores de Hb intra y postoperatoria;
9. dif[Hb pre_intra]: diferencia entre los valores de Hb preoperatoria e intraoperatoria;
10. dif[Hcto pre_intra]: diferencia entre los valores de Hcto preoperatorio e intraoperatorio;
11. número de días de UCI;
12. tiempo operatorio;
13. volumen de concentrado de hematíes transfundido intraoperatoriamente;
14. volumen de concentrado de hematíes transfundido postoperatoriamente;
15. índice cefálico (IC) preoperatorio;
16. IC a los 6 meses;

17. IC al año;

18. dif[IC pre_2a]: diferencia entre el IC preoperatorio y a los 2 años.

Para todas las variables registradas se realizaron los siguientes modelos (*):

- Modelo A: Variable independiente = técnica (endoscópica vs abierta)
- Modelo B: Variable independiente = peso + técnica (endoscópica vs abierta)
- Modelo C: Variable independiente = edad(4 vs 1) + edad(3 vs 1) + edad(2 vs 1) + técnica (endoscópica vs abierta)
- Modelo D: Variable independiente = edad(4 vs 1) + edad(3 vs 1) + edad(2 vs 1) + peso + técnica (endoscópica vs abierta).

(*) Los grupos de edad correspondían a:

edad 1: <3 meses

edad 2: 3-4 meses

edad 3: 4-6 meses

edad 4: >6 meses

4.5.1. *[Hb] preoperatoria, [Hb] intraoperatoria y [Hb] postoperatoria*

Al ajustar la [Hb] preoperatoria por peso y por edad se encontraron diferencias de modo que los pacientes de menor peso y edad partían de cifras más bajas. Es llamativa una clara correlación significativa en la [Hb] preoperatoria en el grupo de pacientes que se encontraban entre los 4 y 6 meses (grupo 3), y que tenían una [Hb] de más de 1,25 puntos de media (en g/dL) respecto al resto. Esto podría indicar un subgrupo con una mayor reserva funcional entre los 4 y los 6 meses de edad.

No se observaron diferencias en las cifras de [Hb] intraoperatoria o postoperatoria en el análisis de varianza al comparar esta variable con el peso, la técnica empleada (endoscópica vs abierta) o edad. Indica un manejo hemodinámico anestésico intraoperatorio y en UCI homogéneo con límites de transfusión similares en todos los grupos.

4.5.2. *[Hcto] preoperatorio, [Hcto] intraoperatorio y [Hcto] postoperatorio*

Las misma consideraciones pueden hacerse respecto al [Hcto] preoperatorio, con una media de casi 4% (3,90) superior en el grupo de 4 a 6 meses indicando nuevamente una mayor reserva hemoglobínica fisiológica en los pacientes de 4 a 6 meses de edad. Del mismo modo que con la [Hb] preoperatoria, al ajustar el [Hcto] preop por peso y por edad se encontraron diferencias de modo que los pacientes de menor peso partían de cifras menores.

Esto permite apuntar una edad ideal para llevar a cabo la cirugía endoscópica que, tomando en cuenta criterios estrictamente hemodinámicos, podría encontrarse en torno a los 4 meses de edad.

Los valores de [Hcto] intraoperatorio y [Hcto] postoperatorio no mostraron significación en ninguno de los grupos.

4.5.3. *Diferencia entre [Hb] intra y preoperatoria [difHb pre_in]*

Para el conjunto de los pacientes, se alcanzó una significación estadística en la diferencia entre [Hb] pre e intraoperatoria ($p = 0,027$). Sin embargo, esta diferencia es mucho más acusada entre los dos grupos en el rango de edad de 4 a 6 meses ($p = 0,008$). Ello indicaría una mayor “resistencia al sangrado” o reserva volumétrica funcional a

esta edad, de carácter fisiológico y de nuevo, podría señalar la edad ideal para llevar a cabo esta intervención.

4.5.4. *Diferencia entre [Hcto] intra y preoperatorio [difHcto pre_in]*

Lo mismo pudo observarse en cuanto al Hcto ([difHcto pre_in]) ($p = 0,0014$)

4.5.5. *Días en UCI*

Los pacientes intervenidos por cirugía endoscópica, estuvieron ingresados un día (1,13 días) menos en UCI por término medio que los de cirugía abierta, independientemente del peso, edad o severidad de la escafocefalia ($p < 0,0001$).

4.5.6. *Tiempo quirúrgico*

El tiempo operatorio se acortó en 50 minutos por término medio en el grupo de cirugía endoscópica al compararlo con el de cirugía abierta ($p < 0,0001$).

4.5.7. *Transfusión de concentrado de hematíes intraoperatorio*

Los pacientes operados por técnica endoscópica recibieron por término medio 120 cc menos de volumen de concentrado de hematíes respecto a sus pares de cirugía abierta, alcanzando una significación estadística ($p < 0,0001$).

4.5.8. *Transfusión de concentrado de hematíes postoperatorio*

Del mismo modo, los pacientes del grupo de cirugía endoscópica recibieron casi 70 cc menos de volumen de transfusión que sus pares de cirugía abierta en el periodo postoperatorio, alcanzando significación en todos los grupos de edad y peso ($p < 0,0001$).

4.5.9. *Indice cefálico (IC) preoperatorio*

No existieron diferencias significativas en los IC preoperatorios en ambos grupos

4.5.10. *Indice cefálico (IC) postoperatorio a los 6 meses*

El IC postoperatorio a los 6 meses era mejor en el grupo de cirugía endoscópica ($p = 0,042$)

4.5.11. *Indice cefálico (IC) postoperatorio a los 2 años*

Esta diferencia era más llamativa a los 2 años, donde los pacientes del grupo endoscópico tenían mejores IC que los del grupo de cirugía abierta antes del ajuste por edad ($p = 0,0027$). Podemos interpretar que probablemente existe una mejoría del IC más prolongada en el tiempo en el grupo endoscópico. Esto se debería sin duda al efecto de expansión craneal del cerebro en crecimiento, mucho más acusado en los dos primeros trimestres de vida.

Al realizar el ajuste por grupos de edad, se mantiene la significación ($p = 0,045$). La diferencia era más acusada en el grupo de edad de 4 a 6 meses ($p = 0,042$), lo que incide en la idea de que los 4 meses podrían ser una edad óptima para la cirugía endoscópica, también por los resultados alcanzados estéticamente.

Tabla 14. Resumen de análisis multivariante

Variable	SD	t valor	p valor
dif HbIn_Pos	0.25808	-2.22	0.0279
edad_grupo4	0.44753	1.75	0.0832
edad_grupo3	0.36591	3.45	0.0008
edad_grupo2	0.33827	0.00	0.9984
PESO	0.09823	-1.23	0.2226
dif HctoIn_Pos	0.87571	-2.48	0.0143
edad_grupo4	1.10857	1.48	0.1406
edad_grupo3	1.05782	2.87	0.0048
edad_grupo2	1.02298	-0.52	0.6039
días de UCI	0.12586	-9.02	<.0001
T quirúrgico	8.25947	-6.14	<.0001
Concentr. intraop	20.03462	-6.02	<.0001
Concentr. postop	12.89623	-5.25	<.0001
IC postoperatorio	0.86991	3.06	0.0027
edad_grupo4	1.26551	-1.58	0.1167
edad_grupo3	1.20757	-2.05	0.0424
edad_grupo2	1.16780	-1.67	0.0970

5.- DISCUSIÓN

La sinostosis sagital precoz o *escafocefalia* es la forma más frecuente de craneosinostosis que precisa tratamiento en la infancia. Su incidencia se calcula en torno a uno de cada 2000 a 3000 recién nacidos vivos (aproximadamente 0,2-0,5/1000 RN). En nuestro medio se acepta que la escafocefalia debe operarse precozmente para conseguir una adecuada expansión del volumen craneal y evitar el riesgo de la compresión cerebral que produce el cierre precoz de la sutura sagital.

5.1 HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DE IMAGEN (TC) PREOPERATORIOS

Los hallazgos en las pruebas de TC craneal realizadas en los pacientes de uno y otro grupo son constantes. Una fusión prematura de la sutura sagital, con la cresta característica sobre el seno longitudinal superior que se extiende entre la fontanela anterior y la posterior, la disminución del diámetro transversal (distancia interparietal entre los dos *eurion*) y aumento del antero posterior. Cuando la fontanela anterior está abierta se produce un abombamiento frontal muy acusado (frente olímpica) al no estar restringido el crecimiento compensador en la porción anterior del cráneo. Sin embargo cuando la fontanela anterior está cerrada la sinostosis de la sutura sagital se acompaña habitualmente de un cierre precoz de la sutura metópica (sistema sagital). En éstos pacientes la frente es estrecha, con poco abombamiento frontal (leptoescfocefalia).

Con frecuencia el TC muestra una discreta dilatación ventricular y aumento del espacio subaracnoideo de la convexidad. Estos cambios se han puesto en relación con anomalías en la reabsorción del LCR. En la sinostosis sagital, la compresión del seno longitudinal superior dentro del surco óseo que se crea por la fusión prematura de la sutura provocaría un aumento de la presión venosa y por tanto una absorción anormal del LCR con cifras de PIC “normales”, como se ha demostrado mediante test de

infusión intratecal continua (145). Según Hassler y Zentner (146), los cambios óseos a lo largo de la sutura sagital fusionada podrían alterar directamente la capacidad de reabsorción de las granulaciones aracnoideas. Chaddock ha propuesto otro mecanismo diferente, el aumento de la amplitud de la onda de latido cerebral (147), para explicar el acúmulo de LCR intraventricular y la dilatación del espacio subaracnoideo que subyace en el cierre prematuro de las suturas en la craneosinostosis.

Aunque algunos autores han propuesto que las anomalías en la base del cráneo son el origen de la sinostosis sagital precoz (124), una revisión sistemática cuidadosa de las reconstrucciones en TC de todos los casos estudiados no muestra el cierre de ninguna de las suturas o sincondrosis de la base (125). Las deformidades craneales se deben simplemente a las restricciones en el crecimiento de la bóveda y los cambios compensadores debidos al cierre prematuro de la sutura sagital. El tipo de deformidad resultante depende de qué parte de la sutura se encuentra cerrada y de en qué momento se produce. La liberación quirúrgica precoz de dicha sutura pretende detener la aparición de dichos cambios compensadores. Dicho de otro modo, el tratamiento tardío de la escafocefalia conlleva la aparición de deformidades secundarias en forma de abombamientos frontales y occipitales que podrían evitarse si se indica una cirugía precoz durante los primeros meses de vida.

En el estudio de las pruebas de imagen de nuestra serie no se han encontrado diferencias entre los grupos.

5.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA LA CORRECCIÓN DE LA ESCAFOCEFALIA

Los primeros intentos de tratamiento quirúrgico de la escafocefalia se inician a finales del siglo XIX, con las craniectomías lineales y los avances en la técnica

quirúrgica, la antisepsia y la anestesia. Todo ello permite que a lo largo del siglo XX, con sucesivos desarrollos, se convierta en una cirugía segura y habitual en los Servicios de Neurocirugía Pediátrica, y posteriormente en las Unidades de Cirugía Craneofacial. Se han descrito multitud de técnicas para el tratamiento quirúrgico de la escafocefalia (véase el volumen II: GRAFICOS). Todas ellas pretenden un objetivo común: expandir el volumen craneal, fundamentalmente aumentando el diámetro biparietal y corregir las deformidades asociadas, en particular los abombamientos frontal y occipital compensadores a la vez que se reduce el diámetro craneal anteroposterior. Las técnicas más conservadoras consisten en simples craniectomías lineales, como la suturectomía simple. La gran ventaja es que conllevan una exposición craneal más pequeña, con menor disección de tejidos y pérdida hemática, por lo que el índice de complicaciones es en general más bajo. Por el contrario, la remodelación craneal que se consigue es menor y los resultados estéticos, por tanto, menos satisfactorios. Por este motivo son técnicas que se reservan para pacientes en edades tempranas o con deformidades compensadoras poco llamativas. Para algunos autores, la corrección de las deformidades que acompañan a la escafocefalia requiere la utilización de técnicas más agresivas, que implican el desmontaje, movilización y posterior osteosíntesis de grandes fragmentos de la bóveda craneal. Como contrapartida, estas técnicas implican un riesgo mayor de complicaciones ya que precisan disecciones extensas, movilización de fragmentos óseos que quedan devascularizados y tiempos quirúrgicos más prolongados que conllevan la necesidad de transfusiones de hemoderivados y aumentan el riesgo de complicaciones postoperatorias, fundamentalmente infecciosas.

Se han propuesto, y se mantienen aún en vigor multitud de técnicas para la corrección de la escafocefalia. Tras las craniectomías lineales pioneras preconizadas por Lane y Lannelongue a finales del siglo XIX, algunos cirujanos modificaron la técnica a

la vista de los insuficientes resultados de las mismas. Se introdujo la utilización de agentes cáusticos, materiales extraños (silastic) o el desdoblamiento de la duramadre sobre los bordes óseos para prevenir el cierre precoz de las osteotomías que se observaba frecuentemente tras las craniectomías lineales aisladas (202, 218, 219). Estas técnicas rara vez impedían la reosificación y en ocasiones dañaban la duramadre y/o el parénquima cerebral, con el riesgo que implicaba el empleo de materiales heterólogos.

El reconocimiento de que las deformidades en la escafocefalia afectaban a todo a la bóveda craneal supuso la aplicación de procedimientos más extensos, como las craneictomías lineales extendidas (220), donde se extirpaban las suturas no sinostóticas junto a la sagital en la técnica de la craniectomía total de vértex propuesta por Epstein (221). De forma casi contemporánea en Europa, Powiertowski y Matlosz popularizaron una craniectomía completa de la bóveda craneal en la que se extirpaba y retiraba todo el hueso de la misma esperando que se produjera la reosificación espontánea a partir de la capacidad osteogénica de la duramadre (222). Los pacientes se protegían postoperatoriamente con un casco hasta que se completaba la osificación. Sin embargo, pese al éxito inicial, se fue abandonando por la proporción inaceptable (hasta del 48%) de osificaciones insuficientes (116). Aunque las craniectomías lineales aún se llevan a cabo en muchos lugares, se ha aceptado que el resultado de estas técnicas es insuficiente desde el punto de vista estético, por lo que se han ido desarrollando técnicas más radicales a medida que el cuerpo científico ha ido apuntando la superioridad de las técnicas de remodelación de la bóveda craneal completa (224, 225, 226, 227).

Otra técnica popular desarrollada para la corrección de la escafocefalia fue la técnica “pi” (π). (228, 229). Fue la primera técnica descrita para obtener una corrección postoperatoria inmediata del diámetro anteroposterior, con un ensanchamiento secundario del diámetro biparietal. Esta técnica no afronta las deformidades occipitales

o frontales, y existe el peligro de que la presión inmediata sobre el parénquima cerebral y el acortamiento y pliegue (“*kinking*”) del seno longitudinal superior produzca un incremento peligroso de la presión intracraneal. Por este motivo algunos autores propusieron la monitorización de la PIC intraoperatoria durante el procedimiento (230, 231). En un intento de conseguir un acortamiento anteroposterior más gradual, reduciendo el riesgo de hipertensión intracraneal, Greensmith empleó una osteotomía tipo “pi” con un sistema de distracción aplicado completamente abierto para conseguir un acortamiento anteroposterior con un ensanchamiento biparietal progresivo (231). Se ha criticado a ésta técnica el hecho de que no resuelve los problemas de abombamientos frontales y occipitales. Las craneoplastias mediadas por distractores (232) tienen los mismos problemas que las técnicas de corrección gradual, y conllevan el inconveniente de necesitar una segunda intervención para la retirada del material.

La experiencia demuestra que el momento óptimo para el tratamiento de la escafocefalia es durante los primeros 9 meses de vida (212). El reto se encuentra en conseguir la derivación temprana de estos pacientes al especialista adecuado. La tarea inicial de cribaje y diagnóstico diferencial recae en nuestro medio en neonatólogos y pediatras generalistas, que en ocasiones tienen una experiencia limitada en el reconocimiento de las craneosinostosis, particularmente en aquellas más leves que no se acompañan de estigmas muy deformantes. Las craneosinostosis primarias de una sutura única se encuentran presentes ya -casi siempre- en el momento del nacimiento. Un diagnóstico precoz permite un tratamiento inmediato, con resultados más satisfactorios que cuando se ha desarrollado todo el espectro de la deformidad.

Aunque la mayor parte de las escafocefalias se reconocen y tratan en los primeros meses de vida, algunos niños no acuden a los centros de cirugía craneofacial hasta la infancia, por encima de los dos años. A esta edad, la bóveda craneal se ha

alargado anómalamente, y el resultado es una severa deformidad de la base del cráneo; el cráneo del niño es mucho más grueso, y menos maleable para su manipulación quirúrgica y remodelación. Después del año de edad, los defectos craneales resultantes de técnicas quirúrgicas de remodelación agresiva suelen no reosificar. Finalmente existe un rápido decrecimiento de las fuerzas conductoras que tienden a cerrar las suturas y a moldear la forma de la bóveda craneal (expansión impelida por el crecimiento en volumen cerebral). Estas dificultades añadidas suponen un reto particular en el tratamiento quirúrgico de la escafocefalia en pacientes mayores de 1 año. Se han descrito varias técnicas para el tratamiento de la escafocefalia en estos casos (212, 213, 214, 215, 216, 217). Describimos a continuación las empleadas en nuestro centro.

A) Técnica de remodelación en “concha de almeja” (“clamshell”): se aplica a pacientes mayores de 1 año y hasta los 10 años de edad. El paciente se sitúa en posición de decúbito prono (o en decúbito supino si se decide una remodelación frontal en lugar de occipital) con una manta de vacío y la cabeza flexionada de modo que sea posible acceder al abombamiento occipital. Se monitoriza la presión arterial invasiva (arteria radial o femoral), el end-tidal CO₂ y se canalizan un catéter venoso central o bien dos vías periféricas de volumen. Se administra una dosis de cefazolina previa a la incisión.

A través de una incisión bicoronal y tras despegamiento subperióstico se expone toda la bóveda craneal. Se planean las osteotomías en forma de “barril estallado” (figura 16. GRAFICOS), con trépanos a ambos lados del seno longitudinal superior, junto a las suturas coronales y lambdoideas, y en la región fronto-temporal justo encima del ala menor del esfenoides bilateralmente (212). Se realiza en primer lugar una craneotomía bifrontal aproximadamente un

centímetro por encima del reborde supraorbitario, con extracción de los fragmentos y remodelación de los mismos. Para ensanchar el diámetro horizontal del cráneo, se separan las osteotomías en barril estallado unos 15-18 mm en el plano coronal, y se suturan o se unen entre sí con placas reabsorbibles para mantener la separación. Finalmente se completa la intervención con osteotomías tipo “shell” sobre el occipital para minimizar el abombamiento occipital. Se repone el periostio sobre las osteotomías y se cierra en dos o tres planos.

B) Técnica de Melbourne: se aplica en pacientes entre 9 meses y 24 meses de edad.

Esta técnica, además de corregir los diámetros anteroposterior y transversal, enfatiza la elevación occipitovertebral y soluciona la posición anterior del vértex, con una corrección inmediata satisfactoria (233). El paciente se sitúa en decúbito supino y con las medidas anestésicas de monitorización y protección habituales. Sobre un cabezal de herradura, la cabeza del paciente se deja suelta para permitir su movilización a ambos lados, con el fin de poder acceder a la parte inferior de la prominencia occipital. La incisión cutánea es bicoronal, pero se localiza más posterior que para un avance fronto-orbitario estándar. Para evitar un sangrado excesivo por compresión de las venas del cuello, se minimiza la flexión cervical. Tras el despegamiento subperióstico habitual, amplio hasta sobrepasar el reborde orbitario y la prominencia occipital se diseñan las osteotomías (figura 17. GRAFICOS). La barra fronto-orbitaria se deja en su sitio, pero se eleva un amplio segmento frontal bicoronal al que se realizan cortes en barril estallado lateralmente para incrementar la anchura bitemporal, rotándolo hacia atrás para corregir el exceso de abombamiento frontal. El escalón que se crea en la unión con la barra fronto-orbitaria se fresa hasta conseguir un relieve suave y

armónico. La sutura coronal se despegue de la duramadre y se extrae una tira coronal que se remodela para ensancharla en los lados y bajar la porción central. Generalmente se divide en la línea media y se fractura lateralmente para ensanchar la constricción parietal anterolateral. Esta tira se conecta finalmente al hueso frontal que se ha expandido mediante osteotomías en barril estallado.

La tira de hueso inmediatamente posterior a la tira coronal se planifica con una anchura de 3 o 4 cm, y se rota y retrae 90° hacia atrás para formar el nuevo occipucio. El occipucio deformado original se eleva en continuación con una tira de hueso de 3 a 4 cm de anchura que se extiende anteriormente y hacia el centro incluyendo la sutura sagital sinostótica. El aspecto posterior de este segmento se trata mediante osteotomías en barril estallado para expandirlo fijándolo al segmento A. El segmento B se avanza hacia delante y se fija a la tira coronal, reduciendo por tanto el diámetro anteroposterior. Tras la elevación occipital vertical se crea un gran espacio en la nueva posición posterior del vértex, un área en la que el cerebro puede expandirse. Las placas parietales se reforman y resitúan para ensanchar la región parietal. La osteosíntesis de todo el montaje se realiza con placas reabsorbibles o suturas reabsorbibles.

El trabajo de algunos autores fundamentalmente en la última década (1, 45, 52, 53, 55, 57, 336) ha permitido llevar a cabo estas cirugías a través de técnicas mínimamente invasivas, mediante cirugía endoscópicamente asistida cuando el paciente es diagnosticado y derivado a una Unidad de Cirugía Craneofacial de forma precoz.

La suturectomía sagital endoscópicamente asistida persigue los mismos objetivos que la calvariectomía de vértex, tratamiento estándar en la mayor parte de las unidades de cirugía craneofacial. Consiste la primera, al igual que esta, en realizar una

suturectomía sagital amplia que se completa con osteotomías biparietotemporales prelamboideas y retrocoronales (ver descripción de la técnica quirúrgica). De esta manera se realiza una técnica quirúrgica idéntica, pero a través de mínimas incisiones. La exposición quirúrgica es menor, se acorta el tiempo de cirugía y se minimiza el sangrado peroperatorio al existir una disección menor y más controlada que en la cirugía abierta convencional.

Las principales críticas a esta aproximación vienen por parte de los grupos que preconizan la cirugía abierta (338). En opinión de estos autores, la cirugía mínimamente invasiva obtendría peores resultados tanto en la corrección de los índices cefálicos como en los resultados cosméticos de las deformidades acompañantes (fundamentalmente abombamiento frontal) (337, 338). Estos autores opinan también que los defectos óseos postquirúrgicos (craneolacunias) serían más prevalentes en los pacientes operados mediante técnica endoscópica.

Las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva (endoscópicamente asistida) sobre la cirugía convencional (abierta) se puede resumir en los siguientes puntos: a) menor tiempo quirúrgico, al reducirse la fase de apertura y cierre de la incisión en el scalp; b) un sangrado significativamente menor con lo que se minimiza la necesidad de transfusión de hemoderivados, evitando por tanto el riesgo de efectos secundarios de la misma, coagulopatía, hiponatremia, hipotensión y embolismo aéreo; c) ausencia de incisiones cosméticas inaceptables o zonas de alopecia, como ocurre en ocasiones en las incisiones bicoronales extensas; d) disminución de la inflamación postoperatoria, con la desaparición en la práctica del síndrome febril prolongado que presentan un elevado tanto por ciento de los pacientes de cirugía craneofacial y acortamiento del periodo de recuperación y la necesidad de analgesia, e) menor riesgo de infección tanto intracraneal

como extracraneal; y f) una disminución evidente de los costes por proceso al disminuir la incidencia de complicaciones y acortar el tiempo de ingreso en UCI y planta.

Nuestro trabajo tenía como objetivo comparar los resultados de ambas técnicas: calvariectomía abierta (cirugía de remodelación estándar) respecto a la suturectomía endoscópicamente asistida. Se discuten individualmente cada uno de éstas variables.

5.3 ESCALAS DE VALORACIÓN POSTQUIRÚRGICA

Al revisar la literatura relacionada no se encuentran escalas objetivas y aceptadas universalmente para valorar el resultado postoperatorio de la escafocefalia desde el punto de vista estético. Habitualmente se han empleado diferentes escalas aplicadas a la cirugía craneofacial en general que no pueden medir las variables específicas implicadas en ésta patología. La valoración de los resultados estéticos tras la cirugía de corrección de la escafocefalia se ha realizado en base a tres parámetros: presencia de anomalías en la reosificación, persistencia de la morfología escafocefálica y la opinión subjetiva de los padres (61, 96, 97, 128). La mayor parte de las clasificaciones (61, 96, 130) incluyen sólo una de estas variables, y ninguna de ellas recoge en su totalidad los parámetros relacionados con el buen resultado quirúrgico. Otras más prolijas, multiplican las categorías sin definir datos de antropometría objetivos (372). Entre las más empleadas está la del grupo de Los Ángeles, que suele utilizarse como referencia de resultados al comparar las distintas técnicas quirúrgicas (135).

- | | |
|---------|--|
| Clase 1 | Excelente o buen resultado, sin irregularidades palpables o visibles |
| Clase 2 | Excelente o buen resultado, con irregularidades palpables pero no visibles, que no requiere reintervención |
| Clase 3 | Excelente o buen resultado, con irregularidades visibles, que no requiere reintervención |

- Clase 4 Excelente o buen resultado, con irregularidades visibles, que requieren reintervención
- Clase 5 Resultado insuficiente, pero que no requiere reintervención
- Clase 6 Resultado insuficiente, que requiere reintervención
- Clase 7 Resultado insuficiente, que requiere reintervención en opinión del cirujano, pero que es rechazada por la familia

Como vemos, se trata de una escala muy subjetiva de resultados.

Por ésta razón hemos modificado dos de las escalas más habituales aplicadas en la cirugía craneofacial: la escala de Greene (96) y la de Whitaker y Bartlett (130), a las que hemos añadido los siguientes parámetros: 1) índice cefálico; 2) presencia postoperatoria de turricefalia, indentación pterional y/o facies leptoprosópica como señal de una corrección insuficiente; 3) persistencia de abombamiento frontal u occipital compensador; 4) persistencia de defectos craneales postoperatorios; 5) satisfacción global de los padres.

Los resultados se clasificaron en función de la misma en EXCELENTE, BUENO, REGULAR o MALO (131).

ESCALA DE WHITAKER-BARTLETT

I. Sin imperfecciones.

IIA. Mínimas imperfecciones que no precisan corrección quirúrgica.

IIB. Imperfecciones leves que precisarían correcciones quirúrgicas menores sobre partes blandas o de contorno óseo.

III. Mal resultado. Necesidad de corrección quirúrgica en forma de osteotomías alternativas o injertos óseos.

IV. Mal resultado. Se recomendaría una nueva cirugía craneofacial de remodelación completa.

ESCALA DE GREENE

- I. EXCELENTE: cuando sólo existen irregularidades mínimas palpables sobre el cráneo.
- II. BUENO: irregularidades óseas son siempre palpables en los relieves de los bordes de las osteotomías; presencia de depresiones situadas a la altura de la sutura coronal (pterion).
- III. DISCRETO: anomalías estéticas visibles, con persistencia de abombamientos frontales o/y occipitales.
- IV. POBRE: anomalías estéticas suficientemente importantes como para precisar una segunda intervención quirúrgica.

En base a todo lo referido anteriormente, esta es la escala que hemos aplicado para la valoración de los resultados en nuestros pacientes:

ESCALA MODIFICADA de WHITAKER-GREENE

EXCELENTE: IC \geq 75. Morfología craneal armónica. Ausencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital o indentación pterional. Ángulo frontonasal normal. Ausencia de defectos craneales.

BUENO: IC = 70-75. Morfología craneal armónica. Ausencia de turricefalia, abombamiento frontal o indentación pterional. Persistencia de mínimo abombamiento occipital. Defectos craneales menores de 10 cm².

REGULAR: IC = 70-75. Presencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital leves. Indentación pterional. Insatisfacción de los padres. Defectos craneales mayores de 10 cm².

MALO: IC < 70. Presencia de turricefalia, abombamiento frontal u occipital marcados. Indentación pterional. Insatisfacción de los padres. Defectos craneales mayores de 10 cm².

Existe un consenso general en torno a la idea de que las escalas de evaluación cosmética -si bien objetivas y reproducibles- no aportan una visión completa del impacto de la deformidad y de la cirugía sobre la calidad de vida del paciente. Dado que las craneosinostosis son un grupo de enfermedades que producen otras alteraciones además de la deformidad estética, se han propuesto instrumentos de evaluación y validación de resultados que incluyen valoraciones radiológicas, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, genéticas, neurocognitivas y de impacto sobre la calidad de vida (*QOL questionnaires*) (372). En la práctica, sin embargo, la aplicación de todas estas escalas y parámetros resulta poco práctica, y en la mayor parte de los casos de craneosinostosis aisladas, inviable.

5.4 EDAD IDEAL (“TIMING” QUIRÚRGICO):

Si bien todos los autores están de acuerdo en que el tratamiento de las craneosinostosis debe ser quirúrgico, la indicación del momento más adecuado para llevarlo a cabo sigue siendo motivo de debate. Existen dos corrientes fundamentales: aquella que aboga por un tratamiento precoz en los primeros meses de vida y la que recomienda tratar tardíamente, hacia el final del primer año de vida. Desafortunadamente no existe información objetiva y contrastada que permita apoyar una u otra opción ya que, entre otras razones, nunca se ha llevado a cabo un estudio

comparativo entre la cirugía precoz y la tardía. Además, la comparación de los resultados clínicos, o de las tasas de reintervención entre ambas series sería muy complicada, ya que no hay criterios uniformemente aceptados que definan el éxito de una cirugía o las necesidades de reintervención. Y precisamente ésta, el aspecto final desde el punto de vista cosmético, es uno de los indicadores de resultados más habitual. Ni siquiera está bien definido el concepto de re-estenosis (345).

Existen estudios contradictorios sobre la alteración del desarrollo neurocognitivo en los pacientes con craneosinostosis simples y sobre como afecta la cirugía a su evolución. Hipotéticamente, el cierre prematuro de una sutura craneal produciría una deformidad, con alteración de los diámetros de la bóveda y base craneales que conduciría a una anomalía en la relación entre continente (cráneo) y contenido (cerebro), y por tanto una deformidad inducida de éste último, que en algunos casos podría suponer un aumento de la presión intracraneal. El objetivo de la cirugía precoz, sería permitir una expansión craneal temprana que minimizara los efectos de la *craneoestenosis*. A la constricción cerebral, debe añadirse el efecto de la hipertensión venosa, ocasionada por el defecto en el retorno venoso y la congestión producida como consecuencia del enclaustramiento del seno longitudinal superior en la sutura sagital afectada. La disminución del volumen intracraneal, unido a la congestión venosa se aúnan en la teoría de Monro-Kelly para producir un incremento de la presión intracraneal.

A pesar de este mecanismo fisiopatológico tan evidente, algunos estudios no han sido capaces de encontrar una relación directa entre la craneosinostosis simple y la presencia de un deterioro cognitivo. Warschausky y cols. en un estudio sobre sinostosis metópica precoz (trigonocefalias) no encontró un déficit intelectual de estos pacientes, independientemente de la severidad de la estenosis frontal que presentaban (374). Sin

embargo, la mayor parte de los estudios publicados encuentran una clara asociación entre craneosinostosis y deterioro cognitivo que es más evidente en sinostosis multisuturales. Speltz y cols., en un metaanálisis sobre 17 publicaciones de la literatura, encuentra multiplicado por 3 el riesgo de deterioro cognitivo y de alteraciones en la adquisición del lenguaje y en el aprendizaje de los pacientes con craneosinostosis simple (375). En su opinión, en este trabajo de 2004, la cirugía no tendría efecto sobre la mejoría cognitiva en estos pacientes. Una explicación plausible podría ser la existencia de una alteración cerebral *primaria*, originada por la implicación de genes en la esfera de los FGFRs, MSX-2 y BMPs involucrados como hemos visto en la génesis del SNC. Becker et al. encuentran alguna anomalía en la adquisición del lenguaje, trastornos en la conducta o necesidades educacionales especiales hasta en el 40% de los pacientes intervenidos por una craneosinostosis no sindrómica (376). La extensa serie de Cohen (377) reporta conclusiones similares. Sobre un total de 100 pacientes con craneosinostosis simples (escafocefalia 45, trigonocefalia 23, plagiocefalia 32), y valorando el desarrollo cognitivo con las escalas de Bailey infantiles (BSDI-II) aplicadas antes y después de la cirugía, observa un retraso psicomotor hasta en un 50% de los individuos. Este retraso era más acusado en los pacientes con escafocefalia al compararlos con los que padecían plagiocefalia anterior o trigonocefalia. Aunque tras la cirugía persistían leves alteraciones en el desarrollo cognitivo, existía una clara mejoría tras la expansión craneal, que era mucho más evidente en las subescalas referentes a desarrollo motor y motricidad fina. En la misma línea, Kapp-Simon y cols. no observaron diferencias en el desarrollo cognitivo entre pacientes que habían sido intervenidos por una craneosinostosis múltiple y sus pares de control (378), incidiendo en el efecto beneficioso de la cirugía.

Existen dos importantes publicaciones que refrendan este efecto protector de la cirugía temprana sobre pacientes con craneosinostosis simple. Por un lado, el estudio de Bellew y cols. (373) (realizado sobre 28 pacientes con escafocefalia intervenidos quirúrgicamente en torno a los 8 m de edad de media) mostraba un claro retraso en las escalas de desarrollo cognitivo preoperatorias de estos respecto a sus pares sanos (Griffiths Mental Development Scales). Este retraso se corregía tras la intervención, aunque persistía una discreta alteración en las pruebas de coordinación (mano-ojo). Esta mejoría no se producía en un grupo control de pacientes con escafocefalia que no habían sido operados. De forma similar, un estudio de Da Costa sobre el desarrollo cognitivo de 56 pacientes con craneosinostosis simples (escafocefalia, trigonocefalia y plagiocefalia anterior) mostró un claro deterioro de las funciones cerebrales en estos pacientes tanto globales como motoras preoperatoriamente. Ninguno de los pacientes se encontraba por encima de la media en alguno de los ítems y los autores postularon la influencia negativa del cierre precoz de las suturas craneales sobre estas funciones en una etapa del desarrollo particularmente sensible (379).

CIRUGÍA PRECOZ: uno de los argumentos más poderosos a favor de la cirugía precoz en los primeros meses de vida es que actuaría frenando el efecto constrictivo de la craneosinostosis sobre el cerebro en desarrollo, y por tanto cualquier efecto deletéreo sobre el mismo que la sinostosis pudiera producir (105, 109, 130, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 381, 383, 383). La cirugía precoz podría aliviar la presión intracraneal hasta en un 50% en pacientes con craneosinostosis sindrómicas (346, 349, 350, 356, 357, 358, 360, 361) con un efecto teóricamente beneficioso en su desarrollo psicomotor. Junto a ello, comocemos que la presión intracraneal se encuentra elevada en aproximadamente un 20% de pacientes con craneosinostosis simples y aisladas (359,

361, 362), algo más frecuente de lo sospechado en un principio. Existe abundante evidencia indirecta de que la cirugía tardía en todas las craneosinostosis (incluida la escafocefalia) se asocia con un peor desarrollo psicomotor (346, 348, 349, 373, 378-384), aunque esto no ha podido demostrarse concluyentemente aún (287, 346, 348, 349). Estos trabajos se basan en estudios retrospectivos observacionales, que utilizan métodos groseros de evaluación del pronóstico psicomotor, y que no han incluido en el análisis el efecto de diferentes variables (como la severidad de la craneosinostosis, los resultados postoperatorios, la volumetría craneal...). Junto a todo ello, se ha demostrado que puede persistir una hipertensión intracraneal a pesar de una “adecuada” expansión craneal (363, 364). Teniendo en cuenta la pobre correlación existente entre volumen craneal e hipertensión intracraneal (365, 366), podría inferirse que la patogénesis de la hipertensión intracraneal no es tan solo un problema de menor volumen en la craneosinostosis (345). Se han implicado otros factores en su aparición como pueden ser la hipertensión venosa, las alteraciones en la circulación del LCR e hidrocefalia, y la obstrucción de las vías aéreas respiratorias (344).

Otro factor implicado en la existencia de un retraso en el desarrollo psicomotor podría ser una anomalía en el desarrollo cortical genéticamente predeterminado, ya que muchos de los genes implicados en la sutura craneal, forman parte del complejo sistema de señalización, migración y posicionamiento celular (*MSX-2*; *RUN2*; *FGFR*...). Se ha discutido ampliamente en la introducción.

La relación entre la función visual y la hipertensión intracraneal es asimismo compleja. Aunque la presencia de hipertensión intracraneal no es desdeñable en las craneosinostosis, particularmente en las múltiples, el hallazgo de un papiledema y de la atrofia óptica correspondiente es muy poco habitual en pacientes con craneosinostosis en los primeros meses de vida (367, 368). La proporción de niños con alteraciones de la

visión es sólo muy discretamente superior entre los niños que se operaron después del primer año de vida, y en cualquier caso es menor que la de pacientes en los que se diagnosticó una hipertensión intracraneal al inicio. Por otra parte, la aparición tardía de una craneosinostosis conduce frecuentemente a una atrofia óptica irreversible y alteraciones subsecuentes de la agudeza visual y campimetría. Se ha relacionado este hecho con la menor tasa de mielinización de los primeros meses de la vida (345) y quizá con los mecanismos de compensación en la reabsorción de LCR en lactantes (reabsorción en bulbo olfatorio, zona de reflexión aracnoidea de las raíces espinales, canal centromedular...) que están ausentes a partir del segundo año de vida y en el adulto.

Precisamente, la suturectomía endoscópicamente asistida, se realiza preferentemente en lactantes menores de 6 meses (idealmente sobre los 3 o 4 m de edad), con la idea de permitir una expansión cerebral precoz, en la creencia de que los pacientes podrían beneficiarse desde el punto de vista no sólo estético, sino también de desarrollo psicomotor.

Las críticas a la cirugía precoz destacan la “alta” (¿) incidencia de re-estenosis (cierres de las osteotomías realizadas tempranamente) que podrían obligar a nuevas cirugías de expansión craneal (223, 354, 355, 356). Los autores de éstas críticas defienden que, durante los primeros meses de vida, los mecanismos que inician el cierre de la sutura estarían aún activos, y que por tanto los efectos de la expansión tendrían poca duración. Un dato a su favor es el hecho de que en el avance fronto-orbitario que se realiza en las sinostosis de la fosa craneal anterior (plagiocefalia, trigonocefalia, braquicefalia) debe “sobre corregirse” por su tendencia a resultar insuficientes, si se quieren mantener resultados duraderos a largo plazo (116, 128, 353, 355). En la suturectomía endoscópica se realizan osteotomías amplias, remedando por completo la

calvariectomía estándar, con el fin de evitar las re-estenosis precoces. En toda la serie presentada en nuestro trabajo, solo un paciente presentó una re-estenosis temprana. Este paciente sufrió no sólo un cierre precoz de la suturectomía sagital, sino que en un TC craneal se demostró el cierre prematuro de las suturas lambdoideas y coronales que no se hallaba preoperatoriamente. El estudio genético confirmó un síndrome de Muenke, al que cabría achacar las sinostosis múltiples precoces y no, por tanto, a un fracaso de la técnica quirúrgica.

CIRUGÍA TARDÍA: Aquellos autores que defienden la cirugía tardía (a la edad de 12 meses o posterior) se basan en las observaciones de que la cirugía precoz se asocia a una mayor tasa de recidiva (369, 370). La cirugía tardía se basa en la asunción de que a la edad de 12 meses ya ha tenido lugar la mayor parte del crecimiento craneal tanto en niños normales como en aquellos pacientes afectados por una craneosinostosis. Por tanto, cualquier expansión craneal o avance no estaría sometida a posibles re-estenosis, y la tasa de recidiva (y reintervenciones) sería menor (370).

Las críticas más importantes a esta corriente señalan que entre los pacientes sindrómicos existe una proporción considerable de individuos sometidos a una hipertensión intracraneal, y que retrasar la cirugía prolonga el tiempo de exposición del cerebro a estos efectos deletéreos. En realidad, no existen publicaciones de series de pacientes intervenidos tardíamente ni de los efectos de esta exposición a una hipertensión intracraneal prolongada. Existe tan solo un estudio reciente que muestra una evidencia indirecta de que pacientes con craneosinostosis sindrómicas (no simples) que se operaron por encima del año de edad tendrían un peor pronóstico visual (361).

Indudablemente, cuando hablamos de la escafocefalia, diferir la cirugía por encima de los 7-9 meses de edad obliga a realizar cirugías más agresivas para corregir

las deformidades compensadoras frontales y occipitales que se han producido durante el primer año de vida. La cirugía precoz es muy eficaz al evitar la aparición de estas deformidades (sobre todo del abombamiento frontal y la disminución del ángulo fronto-nasal). Por encima de los 7-8 meses de edad, la existencia de deformidades más acusadas y de un hueso menos maleable obliga a la utilización de técnicas de reconstrucción de la bóveda craneal mucho más agresivas que implican amplias osteotomías y la movilización de grandes fragmentos con la necesidad implícita de osteosíntesis posteriores.

Es evidente que en la mayor parte de las craneosinostosis existe un desbalance regional en el crecimiento craneal. El volumen intracraneal, la presión intracraneal y la presión venosa son los principales factores implicados. Parece claro que el mayor efecto de constricción ejercido por una craneosinostosis sobre el cerebro en expansión sería al nacimiento, cuando la diferencia del volumen intracraneal es máxima entre sujetos sanos y pacientes afectados por una craneosinostosis (345). Sin embargo, es cierto que la mayor deformidad presente en una craneosinostosis no acontece nada más nacer, sino unos meses después del nacimiento (371). Quizá, podría pensarse que el momento ideal para llevar a cabo una corrección quirúrgica podría ser al nacimiento, para revertir los efectos nocivos de la constricción craneal y antes de que se desarrollen deformidades compensadoras. Sin embargo esto no es posible a fecha de hoy. Para algunos autores (345, 355, 356) el efecto de constricción craneal de la craneosinostosis va desapareciendo progresivamente durante los primeros meses de vida, hasta agotarse en torno a los 6 meses de edad, momento en que el desarrollo de la craneosinostosis sería máximo, y por tanto quedaría exhausto su poder de compresión. La cirugía precoz, como se aboga en la técnica endoscópica, permitiría corregir preventivamente los

efectos de la craneosinostosis, obteniendo una expansión craneal precoz y tratando las deformidades compensadoras antes de que estas se produzcan.

5.5 DISCUSIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

5.5.1. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

El volumen de sangre transfundido puede considerarse un parámetro indirecto de la invasividad de la técnica quirúrgica (1, 45, 52, 53, 55, 56, 91, 92, 93, 94, 381). Las complicaciones más severas en el tratamiento de la escafocefalia vienen derivadas de la inestabilidad hemodinámica relacionada con la hipovolemia o el embolismo aéreo, consecuencia de la depleción de volumen sanguíneo (56, 92, 93, 94). La mortalidad publicada en la última década en relación con el tratamiento de la escafocefalia es debida únicamente a hipovolemia o embolismo aéreo (54, 92, 94). Otras complicaciones menores, como la hipertermia prolongada postoperatoria o las infecciones del lecho quirúrgico se han relacionado directamente con la transfusión sanguínea y el acúmulo subgaleal de sangre en el contexto de campos quirúrgicos más cruentos o extensos (10, 132, 133, 138). De este modo, el volumen de sangre transfundido es un parámetro que podría relacionarse con la seguridad de la cirugía. Un volumen menor de sangre implicaría menos inestabilidad hemodinámica y probablemente un número menor de complicaciones postoperatorias junto con una recuperación más rápida y un tiempo de ingreso hospitalario más corto.

Lógicamente la probabilidad de recibir una transfusión de hemoderivados durante la cirugía se relacionaba con el peso del paciente, de modo que la posibilidad de ser transfundido durante o tras la intervención aumentaba con pesos más bajos (gráficos 7 y 8). En conjunto, ciento treinta y tres (133) pacientes precisaron transfusión de

concentrado de hematíes intraoperatoriamente (67,86% del total). Sesenta y tres (63) pacientes necesitaron una transfusión postoperatoriamente (32,14% del total).

Al analizar los grupos, el volumen de transfusión intraoperatoria de concentrado de hematíes ([*concentrado intraoperatorio*]) fue por término medio de 65 cc en el grupo de cirugía endoscópica (rango = 0-350). En el grupo estándar, la media es de 198,43 cc (rango = 0 a 700 cc). Existe una diferencia significativa entre ambas series ($p < 0,0001$).

Esta significación también se alcanzaba cuando se analizaba el volumen transfundido de forma postoperatoria entre las dos técnicas ([*concentrado postoperatorio*]; $p < 0,0001$), de modo que en el grupo de cirugía endoscópica, el volumen de concentrado de hematíes osciló entre 0 y 200 cc (media = 46,87 cc), mientras que en el grupo estándar, osciló entre 0 y 390 cc (media = 114,57 cc). En definitiva, los pacientes operados por técnica endoscópica recibieron por término medio 120 cc menos de volumen de concentrado de hematíes que sus pares de la técnica abierta, y unos 70 cc menos durante el periodo postoperatorio.

Estos datos indican un menor sangrado en la cirugía endoscópica, tanto intraoperatoriamente, como en el postoperatorio en UCI. Si atendemos al parámetro [*hemoglobina*] (preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria) no observamos diferencias significativas entre ambos grupos, lo que indica una paridad en la selección de los grupos (endoscópico vs abierto), así como un manejo anestésico del volumen circulatorio y parámetros hemodinámicos similares en todos los pacientes, independientemente de la técnica empleada. Se objetivó además una diferencia significativa en la diferencia máxima entre la Hb preoperatoria y la Hb postoperatoria (ver apartado 5.5.2.), que queda explicada por la mayor rapidez en la pérdida hemática (y riesgo de inestabilidad hemodinámica) que se origina en la técnica abierta en comparación con la endoscópica. Precisamente, este mejor control de la volemia, con

pérdidas menores y más lentas, es lo que permite afirmar que la cirugía endoscópica es más segura desde el punto de vista del control hemodinámico que la cirugía abierta (1, 46, 52, 55, 56, 336, 337).

En las numerosas series quirúrgicas publicadas sobre con la técnica de cirugía convencional, se reportan volúmenes de transfusión sanguínea que oscilan entre los 300 y 1500 ml, con tiempos quirúrgicos que alcanzan las 4 e incluso las 8 horas y hospitalizaciones prolongadas por encima de la semana de ingreso (89, 92, 95, 214). La reposición hemática siempre es superior al 25% del volumen sanguíneo total, pero alcanza en casos extremos hasta un 500% (i) del mismo (95, 213, 214). Síndromes de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipotensión o colapso cardíaco secundario a la hipovolemia, embolismos aéreos, desgarros del seno longitudinal superior, hiponatremia o hipofosfatemia son sólo algunas de las complicaciones relacionadas con esta situación de sangrado durante la remodelación craneal estándar (93, 96, 97, 98, 381).

Cuando se revisa la literatura, la proporción de pacientes transfundidos es significativamente menor en el grupo pionero de la técnica endoscópica que en nuestra serie (1, 52, 53, 54, 56, 57). En su serie inicial de 49 pacientes, el volumen medio de cristaloides infundidos intraoperatoriamente fue de 243 ml (40-415 ml) y la pérdida estimada de sangre durante la intervención fue de 31,8 ml (rango 5-150 ml). Solo un paciente precisó transfusión de 150 cc de concentrado de hematíes intraoperatoriamente, y otros 9 precisaron transfusión postoperatoria (media de 93 ml, con un rango de 50-230 ml) (1,125). Podemos explicar esta diferencia por los límites establecidos para el inicio de terapia de reposición por los diferentes servicios de anestesia. El grupo americano impone unos límites de 7 g/dL y 19% de Hcto, mientras que en nuestra serie, estos límites son mucho más conservadores, y están establecidos en 8,5 g/dL y

29-30% de Hcto respectivamente. Los criterios para iniciar transfusión en el grupo de Jimenez y Barone son un Hcto $< 19\%$, taquicardia > 170 lpm o disminución de los niveles de saturación de O₂ por debajo del 90% (1, 55, 125). En opinión de nuestro grupo, estos valores son excesivamente ajustados (dr. J. Gómez; comunicación personal al congreso de nacional de Anestesia Pediátrica, 2010), y podrían haber sido la causa del único exitus intraoperatorio reportado por el grupo de Jimenez y Barone en Texas (52, 55). Además en el grupo americano debe existir un manejo más conservador de los productos hemoderivados, ya que el único paciente que es sometido a transfusión intraoperatoria recibe 150 cc, y la media postoperatoria es de 100 cc, lo que indica fracciones completas de concentrados de hematíes.

La probabilidad de recibir una transfusión de hemoderivados durante la cirugía se incrementaba en pacientes con menor peso. En el análisis multivariante se objetivó una cifra superior de [Hb preop] en pacientes en torno a los 3-4 meses de edad (casi 1,25 puntos en g/dL mayor), así como una diferencia menor entre las cifras de [Hb preop] y [Hb intraop] ($\text{dif [Hb]preop-[Hb]intraop}$) en este mismo rango de edad, que si bien no llegó a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa sí mostraba una tendencia, lo que permitiría inferir una mayor “resistencia al sangrado” o reserva volumétrica funcional a esta edad, de carácter fisiológico. Por todo ello hemos considerado los 3 o 4 meses como la edad ideal para llevar a cabo la suturectomía endoscópica.

La cirugía endoscópica posee una curva de aprendizaje larga, mayor que la de la cirugía convencional. Ello explicaría la variabilidad entre los volúmenes transfundidos en el caso del cirujano A y el cirujano B. Los valores de Hb y Hcto intraoperatorios no muestran diferencias entre ambos, lo que indica un tratamiento idéntico por parte del servicio de Anestesiología. Sin embargo, si valoramos la cantidad de sangre

transfundida, observamos una diferencia estadísticamente significativa entre el Cirujano A y el Cirujano B en favor del primero, tanto en el volumen transfundido intraoperatoriamente como en el postoperatorio inmediato.

5.5.2. PARÁMETROS DE BIOQUÍMICA SANGUÍNEA (HB Y HCTO)

Tanto las *[Hb] preoperatoria*, *[Hb] intraoperatoria* y *[Hb] postoperatoria*, como el *[Hcto] preoperatorio*, *[Hcto] intraoperatorio* y *[Hcto] postoperatorios* no presentan diferencias significativas en los grupos de cirugía abierta y cirugía endoscópica. Esto indica una distribución homogénea de la variable en los dos grupos y un manejo anestésico similar en todos los pacientes respecto al volumen circulatorio y parámetros hemodinámicos. Una excepción a ésta afirmación es el grupo pacientes que se encontraban entre los 4 y los 6 meses de edad (grupo 3), donde tanto la *[Hb] preop*, como el *[Hcto] preop*, alcanzaban valores significativamente mayores respecto a los otros grupos de edad (1,25 g/dL y 3,9% mayores respectivamente). Esto podría señalar un subgrupo con mayor reserva funcional, en los que la cirugía podría realizarse con mayor margen hemodinámico, y por tanto mayor seguridad. Estos datos están en la línea de lo publicado por otros grupos (51, 52, 54, 127).

Sí es llamativa sin embargo la diferencia que alcanza significación estadística en los parámetros *dif [Hb]preop-[Hb]intraop* (n=138; p=0,026) y *dif [Hcto]preop-[Hcto]intraop* (n=138; p=0,013). Esta diferencia es menor en el grupo de cirugía endoscópica, lo que indicaría un sangrado menor y más lento. Como ocurría en los otros parámetros, el estudio multivariante mostraba una diferencia más acusada entre las dos técnicas en el grupo de edad de los 4 a los 6 meses, señalando nuevamente un grupo de “mayor resistencia al sangrado” o reserva funcional fisiológica, y apuntando a este

rango de edad como el más seguro desde el punto de vista anestésico para la intervención.

Ya hemos discutido como el grupo de Jimenez y Barone imponen unos límites mucho menos restrictivos para iniciar la transfusión y toleran 7 g/dL y 19% de [Hb] y [Hcto] (1, 55, 125), mientras que en nuestra serie, estos valores son mucho más conservadores, y están establecidos en 8,5 g/dL de [Hb] y 29-30% [Hcto] respectivamente. Son como vemos, valores muy extremos que indican un manejo más conservador en nuestro grupo, con la finalidad evidente de obtener una situación fisiológica lo más próxima a normalidad en el momento del alta. En la serie de Jimenez se informa del exitus inmediato de un paciente por muerte súbita en casa tras el alta (52). Afortunadamente en nuestra serie no se producen reingresos ni decesos. Si la muerte súbita del paciente en cuestión está o no en relación con una situación de hipovolemia aguda, es tan sólo una especulación, aunque parece la explicación más plausible.

5.5.3. INDICE CEFÁLICO (IC)

Si atendemos al resultado estético, el [*índice cefálico*] es el parámetro más útil para la valoración de resultados, ya que relaciona los diámetros anteroposterior y transversal y permite medir cuanto se corrige la deformidad postoperatoria de una escafocefalia respecto a los índices cefálicos normales (52, 125, 131, 213, 217, 224, 225, 227). Fue utilizado por primera vez por el anatomista sueco Andreas Retzius (319), y representa el ratio entre la máxima longitud y la máxima anchura craneal. Los pacientes afectados por una escafocefalia, típicamente tienen un IC medio entre 60 y 67, mientras que los niños con cabeza de conformación normal, tienen un IC medio de 76-78.

Existen algunas variaciones en la metodología empleada para determinar la anchura y longitud del cráneo. Por ejemplo, para cuantificar la máxima anchura con un calibre, es necesario identificar el *eurion* (el punto más lateral a cada lado de la cabeza). Del mismo modo, la determinación de la longitud máxima requiere la identificación (en cierto modo arbitraria) de la *glabella*, el punto medio más prominente en plano medio sagital entre ambos rebordes supraorbitario, y el *opistocranium*, el punto más prominente del occipucio (319, 320). La determinación de la longitud antero-posterior craneal empleando calibres en la escafocefalia es complicada por la morfología del cráneo, en la que un abombamiento frontal compensador presente habitualmente en la región frontal por encima de la glabella, suele distorsionar el eje glabella-opistocranium, de modo que éste ya no represente la máxima longitud anteroposterior (114, 230). En los estudios basados en medidas radiográficas, la glabella generalmente se ha desestimado como origen del eje AP, y cuando se utilizan mediciones a partir de TC con reconstrucción 3D, existen variaciones asociadas a los cortes empleados (vistas frontales o laterales) (322), o al tipo de imagen empleado (cortes o referencias de superficie 3D).

Se han desarrollado métodos de reconstrucción volumétrica sobre estudios de TC tridimensional (318) que intentan obviar estas desviaciones. El desarrollo computerizado de los datos y manipulación de imágenes, permite el reconocimiento de planos de referencia paralelos al eje glabella-meato acústico que extrapolados al inion definen índices estándares (318).

Dado que el abombamiento frontal compensador es una deformidad que requiere corrección estética, y su desaparición influye tanto en el diámetro AP como en el buen resultado estético, hemos optado por emplear la máxima distancia frontal-opistocranium, como dividiendo del índice cefálico (IC) en este estudio.

ÍNDICE CEFÁLICO (HORIZONTAL): Debido al cierre de la sutura sagital, y en virtud del crecimiento compensador del cráneo en respuesta a dicha sinostosis, la deformidad más acusada en la escafocefalia se produce en el plano horizontal, con un aumento del eje anteroposterior y una disminución del transverso. Por ésta razón el índice cefálico horizontal, o índice cefálico de Retzius es el que mejor describe el grado de deformidad y los cambios postquirúrgicos obtenidos tras la remodelación.

El índice cefálico horizontal (IC) se define como el producto de la división del diámetro transverso, o distancia máxima entre la tabla interna de ambos huesos parietales (eurion-eurion) entre el diámetro anteroposterior máximo (opistocráneo-glabela) multiplicado por 100.

$$IC = (\text{distancia interparietal máx} / \text{distancia anteroposterior máx}) \times 100$$

Se calcula sobre un estudio de neuroimagen, que puede ser una radiografía de cráneo (proyección PA y lateral) o una TC, sobre el corte axial correspondiente al eurion, la máxima distancia entre las tablas internas de ambos huesos parietales. En función del índice cefálico se puede hablar de,

- Dolicocefalia (x-74,99): cabeza estrecha y alargada.
- Mesocefalia (75-79,99): cabeza de conformación normal o media
- Braquicefalia (80-84,99): cabeza ancha y redonda
- Hiperbraquicefalia (85-100): cabeza mucho más ancha que larga.

Los pacientes con sinostosis sagital precoz tienen típicamente un índice cefálico que oscila entre 60% y 67%. Se considera el límite normal en 78 (± 2 DS) (129, 320, 321, 382, 383).

En nuestra serie, el IC preoperatorio medio global (grupo A+B+H) era de 64,50. En el grupo de cirugía abierta (grupo B), el IC preoperatorio medio era 65,31 (rango 56-76) mientras que en el grupo de cirugía endoscópica (grupo A) era de 64,96 (rango 53,6-79). No existían diferencias significativas.

Un análisis pormenorizado de los índices cefálicos postoperatorios (IC) muestra unos resultados más satisfactorios en el grupo de la técnica endoscópica. Existe una diferencia muy significativa ($p < 0,0001$) entre el índice cefálico postoperatorio a los 6 meses y a los 2 años entre ambos grupos (ver apartado de *Resultados. Análisis estadístico*). El IC medio a los 2 años en el grupo endoscópico (grupo A) fue de 77,94 (SD 5,22) por 73,08 (SD 5,6) en el grupo de cirugía abierta (B + H).

No sólo el IC postoperatorio a los 2 años es mejor en la cirugía endoscópica, sino que se alcanza un grado de corrección superior (ganancia mayor en el IC 6m y 2 años), y se alcanza más rápidamente ([dif IC preop/6m]).

Esto puede explicarse por la edad a la que son intervenidos ambos grupos de pacientes. En el grupo de cirugía endoscópica, con una edad media de meses, la maleabilidad del hueso y el potencial de crecimiento en volumen craneal por la expansión parenquimatosa actúan como vectores de fuerza para ensanchar el cráneo en los puntos de ostetotomía. Esto es más difícil en el grupo de cirugía abierta, con una edad media de meses, y mayor dificultad para corregir los diámetros craneales AP y transversal. Claramente, en el grupo de menor edad, aún no se han producido todas las deformidades compensadoras que en el grupo de cirugía abierta han alcanzado toda su expresión.

Todo lo anterior apunta el beneficio de la cirugía precoz, que trataría la craneosinostosis antes de que se hubieran producido todas las deformidades potenciales,

y permite la cirugía sobre un hueso monocortical, más fino y moldeable por la fuerza expansora del cerebro en crecimiento.

En el grupo de Jimenez, el ensanchamiento óseo tras la operación fue de aproximadamente 5 mm de media, algo que se obtenía también en los pacientes de mayor edad (52,53). El IC medio preoperatorio en su serie era de 63,8 con un rango de 61 a 73 (el IC normal en sus población era de 83 ± 1 DS) . A los 3,4 meses tras la intervención, el IC medio era 77,2 (rango 68-89): esto supuso incrementar un 22,5 % los valores de referencia preoperatorios. El IC promedio a los 2 años era de 73,2, lo que suponía un aumento general del 16,3 % respecto a los valores basales preoperatorios. Esta pérdida en los valores del IC a lo largo de los dos primeros años es la razón por la que insisten en el uso prolongado de la ortesis craneal (casco) tras la intervención (al menos durante 18 meses). Pese a ello, todos los pacientes mantenían IC normales (dentro de las 2 DS) tras la intervención.

Recientemente se han publicado (384) algunos trabajos que muestran el manejo postoperatorio de pacientes intervenidos de escafocefalia mediante cirugía mínimamente invasiva sin necesidad de casco. Esta ha sido nuestra política en los últimos años. Los últimos 10 pacientes del grupo *endoscopia* (grupo B), así como los tratados en la Unidad desde 2013 no han utilizado casco remodelador externo tras la intervención. No hemos observado una peor evolución del IC en los pacientes tratados sin casco.

5.5.4. RESULTADO ESTÉTICO

El cierre prematuro de la sutura sagital da lugar a una escafocefalia, lo que origina un cráneo estrecho y alargado, con una cresta más o menos prominente a lo largo de la sutura cerrada. El grado de cierre de la sutura, la severidad de la deformidad

craneal y los cambios secundarios compensadores como los abombamientos frontales y occipitales varían significativamente en los pacientes afectados. Habitualmente el grado de severidad de la escafocefalia aislada se cuantifica por el índice cefálico (IC), como hemos visto en el apartado anterior. El volumen intracraneal es también un parámetro de la severidad de la escafocefalia y se ha empleado en investigación clínica obteniéndolo directamente de medidas bidimensionales y tridimensionales (320, 321). Aunque la cuantificación de los índices craneales no se emplean habitualmente en la clínica, con frecuencia se emplean en investigación para la evaluación y comparación de las diferentes técnicas quirúrgicas, y el momento de su aplicación (224, 225, 227, 230, 320, 321, 322).

Debido a las deformidades compensadoras que se producen en la escafocefalia y que afectan a toda la bóveda y la base craneales, otros índices que influyen en el aspecto cosmético final son la indentación pterional, el índice facial o el ángulo fronto-nasal.

ÍNDICE FACIAL: Se obtiene del producto de la división entre la altura facial total (distancia mentón-bregma) y la distancia inter cigomática multiplicado por cien.

$$IF = (\text{altura facial total} / \text{distancia inter cigomática}) \times 100$$

Según los resultados se habla de,

- Hipereuriprosopia (x-79,99): cara muy ancha y redondeada
- Euriprosopia (80-84,99): cara ancha
- Mesoprosopia (85-89,99): cara media
- Leptoprosopia (90-94,99): cara estrecha o fina
- Hiperleptoprosopia (95-100): cara muy estrecha

Se considera el límite normal en 85 (± 3) (129).

ÁNGULO FRONTO-NASAL: El ángulo frontonasal se corresponde con el formado a nivel del nasion-glabela por la intersección entre la prolongación de la línea del dorso

nasal con la línea fronto-glabelar. Las distancias y ángulos se obtienen a partir de medidas directas (antropometría con calibre), en estudios fotográficos y /o por radiología convencional (Rx lateral de cráneo o TC craneal en visión lateral o reconstrucción 3-D). Es un ángulo marcado en el lactante y neonato ($<140^\circ$) que progresivamente se aplana durante el crecimiento. Aporta una valoración del abombamiento frontal compensador, ya que a mayor incidencia de éste, menor valor del ángulo fronto-nasal.

La valoración de los resultados en este estudio se ha llevado a cabo en función de dos variables:

- 1) Índice cefálico, estudiado de forma preoperatoria, a los 6 meses de la intervención y a los 2 años de la cirugía.
- 2) Escala de valoración estética (escala modificada de Whitaker) postoperatoria, aplicada a los 12 meses de la intervención. Ésta escala valora el índice cefálico al año de la intervención, la incidencia de otros índices cefalométricos en el aspecto estético final (índice facial, ángulo fronto-nasal), la persistencia de relieves óseos y/o defectos craneales postquirúrgicos y el grado de satisfacción parental.

Si referimos los resultados cosméticos a esta escala, encontramos que se observó una clara significación estadística ($p<0,05$) a favor de la técnica endoscópica. Entre los pacientes intervenidos por técnica endoscópica, un 60% obtuvo un resultado excelente, y en un 82% se consideró un resultado excelente o bueno. En el grupo de cirugía abierta estos resultados fueron de 35% (“excelente”) y un 78% (“excelente” o “bueno”) respectivamente. Solo un 5,7% de la serie endoscópica obtuvo un resultado “malo” (3 pacientes) por un 10,5% en la serie de cirugía abierta. Se observa una mayor proporción de pacientes con resultado “excelente” en la serie endoscópica.

5.5.5. TIEMPO QUIRÚRGICO

El tiempo quirúrgico medio de una cirugía convencional de calvariectomía estándar para el tratamiento de la escafocefalia se sitúa en 150 minutos aproximadamente. Por el contrario, la media en la cirugía endoscópica es de unos 90 minutos. Si consideramos las medianas de tiempo quirúrgico, y obviamos los casos extremos en ambas técnicas, donde el sangrado profuso o las dificultades técnicas ocasionales provocaron una prolongación del tiempo de la intervención, el tiempo habitual para una suturectomía endoscópica se sitúa alrededor de los 60 minutos. Jimenez reporta un tiempo operatorio medio de 50, 6 minutos (rango 30-133 minutos). Implica el acortamiento de la cirugía en casi una hora respecto a la calvariectomía estándar, reduciendo el tiempo quirúrgico a la mitad. La diferencia debe achacarse fundamentalmente al tiempo de apertura y cierre de la incisión bicoronal, mayor incluso cuando por motivos cosméticos se diseña en zig-zag en comparación con las dos pequeñas incisiones por las que se realiza la cirugía endoscópica. El tiempo dedicado a la hemostasia en el plano epicraneal y subperióstico es también más prolongado en la cirugía abierta.

Estos tiempos son relativamente constantes y la mayor parte de los trabajos de la literatura reportan tiempos quirúrgicos similares (45, 336, 341, 342).

5.5.6. TIEMPO DE INGRESO

Los pacientes intervenidos por cirugía endoscópica, estuvieron ingresados un día (1,13 días) menos en UCI por término medio que los de cirugía abierta, independientemente del peso, edad o severidad de la escafocefalia. El ingreso medio de los pacientes intervenidos por cirugía endoscópica fue de 7 días (2 de UCI), por 13 días en la cirugía abierta (3 de UCI). Lógicamente estos datos se explican por una estancia

en UCI más breve (relacionada íntimamente con los parámetros de bioquímica sanguínea) y una menor incidencia de complicaciones postoperatorias (incluyendo edema, hiperpirexia o infecciones). El número de días de ingreso tuvo un peso fundamental en el coste del procedimiento por paciente.

5.5.7. COMPLICACIONES

A. COSMÉTICA DE LAS INCISIONES

La mayor parte de las técnicas quirúrgicas empleadas para la corrección de la escafocefalia, a excepción de la endoscópica, utilizan largas incisiones sobre el scalp para conseguir una buena exposición de los huesos de la bóveda craneal y una manipulación de los mismos más sencilla. La cicatriz quirúrgica, que tiende a ensancharse con el paso del tiempo debido a la acción del músculo temporal y del propio crecimiento de la bóveda craneal, es un motivo de preocupación progresiva en éstos pacientes a medida que se hacen mayores sobre todo, aunque no sólo, en aquellos con alopecia precoz (fig 21. GRAFICOS). Habitualmente en la cirugía abierta se emplean dos tipos de incisiones. Por un lado, la incisión en S itálica centrada en el vértex, sobre la sutura sagital sinostótica, que se emplea cuando se pretende realizar una suturectomía simple, con o sin extensiones laterales. Es una incisión con buen resultado estético (fig 21. F y G. GRAFICOS), ya que huye de las líneas de tensión que se producen por la tracción del músculo temporal. Sin embargo se sitúa sobre la bóveda, de modo que en pacientes con alopecia prematura es causa de insatisfacción. Por otra parte la incisión estándar y más frecuentemente utilizada en cirugía craneofacial es la bicoronal, recta o con su modificación en zig-zag (fig 21. C y D. GRAFICOS). Permite una exposición más amplia de la calota craneal cuando se pretende realizar osteotomías amplias de remodelación. Pese a algunas modificaciones y refinamientos cosméticos

que consisten en iniciar el ramo ascendente de la incisión por detrás del pabellón auricular o “esconder” la misma con las primeras espigas en proyección posterior, los resultados cosméticos no son siempre del todo satisfactorios. Recientemente se ha descrito un nuevo abordaje que se realiza a través de varias incisiones lineales (137). Sigue la filosofía de la cirugía mínimamente invasiva al llevarse a cabo a través de 6 pequeñas incisiones que se sitúan sobre la sutura sagital y a ambos lados de las suturas coronales y lambdoideas. La pérdida hemática es menor que en la tradicional incisión bicoronal dado que existe menor despegamiento subperióstico. Sin embargo, cuatro de las incisiones quirúrgicas quedan en la región temporal, sometidas por tanto a la tracción del músculo y por tanto con riesgo de queloide (137). Aunque presenta evidentes ventajas desde el punto de vista estético, el tiempo quirúrgico es algo más prolongado que en la cirugía endoscópica, donde se realizan únicamente dos pequeñas incisiones escondidas en la zona capilar alta. Sin duda, la posición elevada de las cicatrices en la cirugía endoscópica y su pequeño tamaño, hacen de ésta técnica la de menor repercusión cosmética en cuanto a las incisiones quirúrgicas (45, 52, 133, 137).

B. HIPERTERMIA POSTOPERATORIA

Con mucho, las complicaciones menores más frecuentes en la cirugía craneofacial son la hipertermia prolongada postoperatoria y los hematomas subgaleales, ambas muy relacionadas entre sí. Las diferentes series quirúrgicas reconocen una incidencia de hiperpirexia sin foco infeccioso demostrable entre un 5% y un 13,17% de los casos (133, 136, 138). Sin una causa clara identificable se ha relacionado su presencia con los fenómenos inflamatorios típicos tras los grandes despegamientos, la reabsorción del hematoma subgaleal, los fenómenos de disgregación y reabsorción del material de osteosíntesis y la aparición de espacios muertos (136, 138). La aparición de dicho fenómeno condiciona también la necesidad de realizar pruebas diagnósticas

extraordinarias como hemogramas, PCR, estudios de procalcitonina, hemocultivos, sedimento de orina y urocultivos, punción lumbar y en ocasiones TC craneal sin y con contraste.

La hipertermia postquirúrgica se presentó en 7 de los 86 pacientes del grupo de cirugía abierta (8,13 %), lo que motivó una prolongación de la estancia postoperatoria de hasta 14 de días en algunos de los casos. En la serie de cirugía endoscópica ningún paciente presentó ésta complicación. El edema postoperatorio es menor que en la cirugía convencional así como el despegamiento de planos quirúrgicos y la creación de espacios muertos. Se obvia también la aparición de hematomas subgaleales, por lo que los fenómenos inflamatorios son menores.

En la revisión de la literatura, la hipertermia postoperatoria fue también muy infrecuente (45, 53, 54, 56, 336, 341, 342). La temperatura media corporal registrada en la serie con mayor número de pacientes (57) fue de 37.8 °C (rango 36,4-38,5°C). Esto permitió un alta precoz, a pesar de que las cifras de [Hcto] al alta eran excesivamente laxas: en este mismo grupo el nivel medio de [Hcto] el primer día postoperatorio fue 26.2% (rango 17–32%), indicando una caída de 19.4% respecto al valor preoperatorio.

C. INFECCIONES POSTQUIRÚRGICAS

La infección es la segunda complicación más frecuente en cirugía craneofacial (132, 133, 134, 135, 139, 143). En la mayor parte de los trabajos publicados se mantiene por debajo del 10% (133, 135, 140, 141, 142, 143), aunque en nuestra opinión se ha reportado insuficientemente y existe una tendencia generalizada a la minusvaloración de su incidencia real. En la serie propia de la Unidad de Cirugía Craneofacial del Hospital 12 de Octubre (135), la frecuencia de infecciones intracraneales es del 8,07%. Habitualmente la literatura sobre el tema no recoge la

incidencia de infecciones extracraneales, que incluyen la infección de vía central o periférica, la infección urinaria o las infecciones respiratorias. Si bien es cierto que casi siempre son complicaciones menores, que responden muy bien a la retirada de catéteres y el tratamiento antibiótico, también lo es que suponen la realización de múltiples pruebas diagnósticas, prolongan considerablemente la estancia media, y son fuente de complicaciones potencialmente más graves.

Existen una serie de factores que se han relacionado con la aparición de infecciones postoperatorias:

- a) El tipo de craneosinostosis y la técnica quirúrgica utilizada (45, 133, 135). El tipo de cirugía realizada es determinante para la aparición de complicaciones infecciosas. Evidentemente mayor tiempo operatorio implica mayor riesgo. También el sangrado y la posibilidad de acúmulos hemáticos postquirúrgicos o espacios muertos que pueden colonizarse son factores determinantes. La utilización de materiales extraños para osteosíntesis (placas y tornillos reabsorbibles de ácido poliláctico y poliglicólico) o para distracción osteogénica predispone asimismo a su colonización al tratarse de cuerpos extraños incluidos en la herida quirúrgica, y en ocasiones, como en el caso de los distractores externos (133, 144), en conexión directa con la piel y el exterior. Por otra parte, aquellas cirugías con osteotomías próximas a la región naso-glabelar o que pongan en comunicación el espacio intracraneal con cavidades aéreas (senos paranasales, peñasco temporal, mastoides) tienen mayor probabilidad de infección, considerándose cirugías contaminadas por la colonización bacteriana de mucosas.
- b) La edad (45, 133, 140). En el primer trimestre de vida el niño mantiene aún una anemia fisiológica y una proporción aún elevada de hemoglobina fetal (fHb)

persistente, con mayor afinidad por el O₂ y peor liberación tisular. Además es característica una inmadurez fisiológica del sistema inmunitario, que se mantiene hasta la edad de 2 años, pero que es más marcada durante los primeros meses de lactancia. Todo ello contribuye a un índice de infección más elevado en los pacientes de menor edad.

- c) El tiempo quirúrgico (45, 133, 143)
- d) El número de cirujanos (132, 135)
- e) El tiempo de estancia en UCI (135, 143). Mayor estancia en UCI supone más tiempo de monitorización invasiva. Es de suponer que también los pacientes más proclives a sufrir una infección, con mayor pérdida hemática e inflamación postoperatoria permanecerán más tiempo en UCI.
- f) El número de intervenciones previas (133, 141). Hasta el 62,5 % del total de infecciones en la serie quirúrgica de nuestra Unidad se produjo tras reintervenciones. La prolongación del tiempo operatorio por la dificultad añadida de encontrar los planos quirúrgicos y la peor calidad y vascularización de los tejidos cicatriciales favorece la colonización e infección del campo quirúrgico.

La incidencia de infección intracraneal en el grupo de *cirugía abierta* fue de 20,93% (18/86). Estos casos corresponden a 10 infecciones de herida quirúrgica (cultivos positivos en el hematoma subgaleal reintervenido) y 3 infecciones de vía central con bacteriemia y hemocultivos positivos. Los gérmenes más habituales fueron el estafilococo (*S. epidermidis*, *S. aureus oxacilin-S, oxa-R*) y el *E. coli*, todos gérmenes que se aíslan habitualmente en la piel de los pacientes. Cinco de los diez casos de infección del hematoma postquirúrgico se relacionaron claramente con una causa hematógena, con foco inicial en la vía central femoral, bacteriemia y colonización

posterior del acúmulo subgaleal. Entre las infecciones graves destacan además un caso de osteomielitis focal por *S. aureus oxa-S* y un caso de meningitis por *S. aureus*, en probable relación con una TVP séptica con origen en la vía femoral.

En el grupo de *cirugía endoscópica* se produjo una infección superficial de la herida quirúrgica (2%) que se resolvió con curas locales de la herida y tratamiento antibiótico oral. Campos quirúrgicos menos extensos y expuestos, menor tiempo operatorio, menor sangrado, menor inflamación posquirúrgica y por tanto menor posibilidad de un estado de inmunodepresión postoperatorio, así como la necesidad de una monitorización invasiva (arterial, venosa central, urinaria) más corta en el tiempo son las causas fundamentales para justificar estas diferencias (135, 140, 141, 142).

Respecto a las infecciones extracraneales la incidencia entre ambos grupos es también muy significativa. En cuanto a la infección urinaria, en la *cirugía abierta* se produjo en 6 de los 86 pacientes (6,97%). Los gérmenes más frecuentes son los habituales del tracto genitourinario (*E. coli*; *Klebsiella*). La necesidad de una monitorización más prolongada debido a la mayor pérdida de volemia y la estancia en UCI mayor número de días se relacionan claramente con ésta elevada incidencia. Destacan además cinco gastroenteritis agudas (tres virales por *Rotavirus*; *Campylobacter*; *Salmonella*). Quizá un estado inmunitario deprimido postoperatorio inducido por la anemia (mayor que en el grupo endoscópico) y el estado inflamatorio pueda relacionarse con ésta complicación inusual que no se observó en pacientes de cirugía endoscópica. La incidencia global de infecciones extracraneales en el grupo de cirugía abierta es del 12,79% (11/86)

En el grupo de *cirugía endoscópica* se presentaron dos infecciones extracraneales (2/52), lo que supone una incidencia del 3,84%. Ambas fueron infecciones urinarias por *E. coli*, con una incidencia menor que en el grupo de cirugía abierta. Probablemente la

menor edad de los pacientes juegue un papel en su génesis, ya que el tiempo de cateterización fue significativamente más corto.

D. OTRAS COMPLICACIONES

El desarrollo de unidades multidisciplinarias ha supuesto una mejoría en los resultados obtenidos en la Cirugía Craneofacial a la vez que ha contribuido a disminuir de forma significativa la morbimortalidad derivada del tratamiento de éstos pacientes (10, 45, 132, 133). Del mismo modo, la introducción en los últimos años de diferentes tecnologías aplicadas al estudio y tratamiento de las craneosinostosis ha permitido mejorar el conocimiento de su fisiopatología y planificar y ejecutar de un modo más eficaz su tratamiento. La aplicación sistemática en éstos pacientes de estudios de neuroimagen (TC craneal, reconstrucciones 3-D, estudios específicos de la base del cráneo y charnela occipito-cervical; RM y angioRM; angiografía digital), monitorización intracraneal (PIC; flujo cerebral) y nuevas aplicaciones tecnológicas (osteotomías con sistemas piezoeléctricos; materiales de osteosíntesis reabsorbibles; sistemas de distracción internos y externos) ha revolucionado el tratamiento de las craneosinostosis mejorando los resultados desde el punto de vista cosmético y funcional a la vez que se disminuye la incidencia de complicaciones.

La remodelación craneal abierta es en la actualidad la técnica de elección para la corrección de la escafocefalia en la mayor parte de los servicios de Neurocirugía (89, 90, 91, 92). La pérdida hemática descrita con ésta técnica oscila entre 300 y 1500 ml (93, 94). El tiempo quirúrgico oscila entre las 4 y las 8 horas (93, 94). Los tiempos de hospitalización rondan los 7 a 14 días. Todos los pacientes precisan transfusión de hemoderivados, que oscila entre el 25 y el 500% del volumen circulante total (91, 93, 94, 95, 96). Las complicaciones asociadas a ésta técnica incluyen la secreción

inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipotensión y fallo cardíaco por hipovolemia secundaria a la hemorragia intra y postoperatoria (97), desgarros duros (98), embolismo gaseoso (93), desgarros del seno longitudinal superior, hipofosfatemia (86), hiponatremia, y frecuentemente craneolacunias tardías (amplios defectos de la bóveda craneal en las zonas de craniectomía) (95).

La mortalidad publicada en cirugía craneofacial es muy baja (133, 134, 135), y nula, afortunadamente, entre nuestros casos de escafocefalia tanto en el grupo de cirugía endoscópica como en el de cirugía abierta. Sin embargo debemos reseñar aquí que la mortalidad global de toda la serie quirúrgica de la Unidad de Cirugía Craneofacial del 12 de Octubre es del 0,5% (3 pacientes en 567 intervenciones) hasta Diciembre de 2012, en absoluto desdeñable, pero que puede considerarse asumible si se tiene en cuenta la alta incidencia de pacientes complejos tratados por la Unidad y que incluye 10 encefalocelos basales, 54 craneosinostosis múltiples (9,52%) y 50 síndromes craneofaciales (9,5%), (entre éstos 8 casos de kleeblattschädel -trífalocefalia o cráneo en hoja de trébol).

Por el contrario, la morbilidad en las series de cirugía craneofacial es relativamente alta y oscila entre el 10% y el 30% según las series consultadas (132, 133, 134, 135, 136). Esta elevada incidencia se ha relacionado con distintos factores, que son característicos de éste tipo de cirugía: largos tiempos quirúrgicos, alta invasividad anestesiológica (monitorización arterial invasiva, vías venosas centrales, sondaje urinario prolongado...), campos operatorios extensos con gran despegamiento de planos quirúrgicos y potencialmente contaminados (región naso-glabellar y senos paranasales), pérdidas hemáticas importantes, trasposición y osteosíntesis de fragmentos de hueso libres, ...

En la serie de McComb y cols. (135), sobre un total de 250 pacientes consecutivos intervenidos -107 de ellos con escafocefalia-, se reconoce una mortalidad del 0,8 % (dos pacientes con síndrome de kleeblattschadel que fallecen por hemorragias venosas) y una morbilidad total del 17%. Entre las escafocefalias, la morbilidad reconocida era del 3,7 % y fue debida a desgarros duros, infecciones locales y tromboflebitis de la arteria femoral.

En la serie actual, además de la infección, que es la complicación más frecuente en el postoperatorio de la cirugía craneofacial, se produjeron otras menos habituales. En el grupo de cirugía abierta, tres pacientes sufrieron un embolismo aéreo intraoperatorio con inestabilidad hemodinámica importante (grado III). El origen del embolismo se relacionó en dos ocasiones con la apertura de venas del espacio subgaleal, y en otro caso por un desgarro del seno longitudinal superior. Evidentemente, la situación de hipotensión relativa que se produce en la cirugía abierta debido al mayor sangrado unido a campos quirúrgicos más extensos, hacen más proclives a estos pacientes a la aparición de una complicación potencialmente muy grave (56, 93). Este riesgo es significativamente menor en pacientes sometidos a cirugía endoscópica y la incidencia en nuestra serie fue nula, aunque también ha sido reportada en la literatura (93). Las causas identificables podrían ser: una exposición venosa de la gálea y pericráneo mucho menor, y por tanto menos venas abiertas durante la cirugía; el hecho de que seno longitudinal superior se encuentra cubierto por la gálea durante gran parte del proceso quirúrgico tras la suturectomía sagital; la evidencia de que existe un riesgo menor de hipotensión relativa por la pérdida hemática controlada; y la amplificación que produce la lente de endoscopia, permitiendo una hemostasia venosa más cuidadosa y eficaz (fig 7. GRAFICOS).

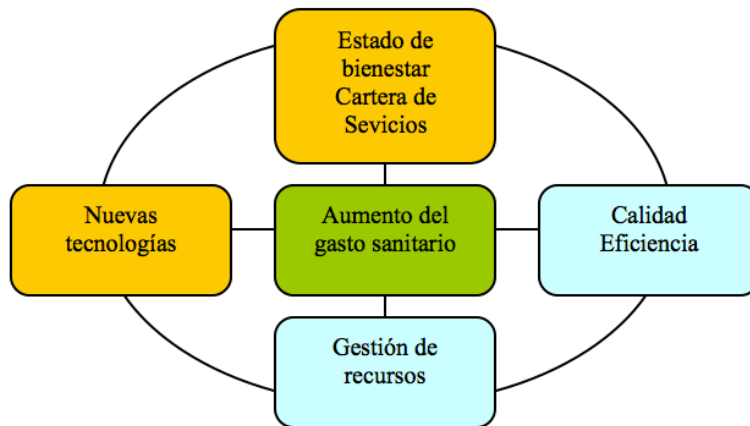
El desgarro inadvertido de las cubiertas menínges es otra de las complicaciones más frecuentes en cirugía craneofacial. En esta serie se produjo un caso de desgarro dural en cada una de las técnicas: un caso en el grupo de cirugía abierta, con salida activa de LCR por la herida quirúrgica pero autolimitado, y solucionado con vendaje compresivo; otro caso en el grupo de endoscopia, que pasó inadvertido durante la cirugía y que se manifestó en forma de fractura evolutiva (pseudomeningocele), requiriendo una nueva intervención para reparación del defecto (Paciente 45. GRAFICOS).

Una de las molestias más habituales en los pacientes intervenidos de cirugía craneofacial es la existencia de craneolacunias persistentes, entendidas estas como defectos que afectan a todo el espesor de la calota un año después de la cirugía, de un diámetro mayor a 9 cm², y que requieren cirugía para su corrección. Esta complicación es habitual en pacientes sometidos a cirugía abierta (22 casos, 25,5%), mientras que es completamente inexistente en los pacientes del grupo de cirugía endoscópica. La razón fundamental para explicar la alta incidencia entre los primeros es la edad a la que se intervienen, más tardía que entre los segundos. Varios estudios indican que las células mesenquimales de los bordes suturarios exhiben un fenotipo osteoblástico, y expresan moléculas como el colágeno tipo I, la osteonectina, sialoproteína ósea y osteocalcina, junto con fosfatas alcalina (249, 250, 251). Estas células están sometidas a una disminución de los índices de proliferación que es edad dependiente. Además, la capacidad osteogénica de la duramadre reconocida en los niños, podría verse afectada al realizar coagulaciones más extensas sobre la misma en la cirugía abierta con una escarificación dural que resultaría en una disminución de los nidos celulares con capacidad de transformación osteoblástica.

E. COSTE POR PACIENTE

La práctica de la medicina ha experimentado una profunda transformación en los últimos años derivada, por una parte, de la propia evolución científica de los conocimientos y de los avances en los procedimientos de tecnologías de diagnóstico y tratamiento, y por otra parte, del desarrollo de los sistemas de cobertura y provisión sanitaria. Estos factores han determinado que la práctica médica dependa estrechamente de los sistemas y organizaciones sanitarias. El médico necesita a la organización para su práctica y desarrollo profesional, y la organización existe en la medida en la que en ella se toman decisiones clínicas, que son su “producto”, su razón de ser. Esta interdependencia configura un marco de relación complejo, en el que la autonomía profesional del médico puede entrar en conflicto con la necesidad de eficiencia en el uso de los recursos de la organización y del sistema en su conjunto.

Por otra parte, la naturaleza de producto de la actividad médica (decisiones clínicas que tienen repercusiones en la salud de los pacientes) confiere a la relación médico –paciente características que no se presentan en ninguna otra relación cliente-profesional. El valor subjetivo que tiene la salud para las personas, las vivencias de su propio proceso de enfermar, unidos al dolor y al miedo a la muerte, hacen que el encuentro “cara a cara” entre el médico y el paciente (en este caso sus padres y familiares) sea una situación compleja, en la que ambos comparten la necesidad de utilizar cuantos medios se encuentren a su alcance para establecer el diagnóstico y el tratamiento adecuados. En éste marco, la dimensión económica de la decisión clínica, que se deriva del consumo de recursos que ésta conlleva, distorsiona la esencia de la práctica profesional.



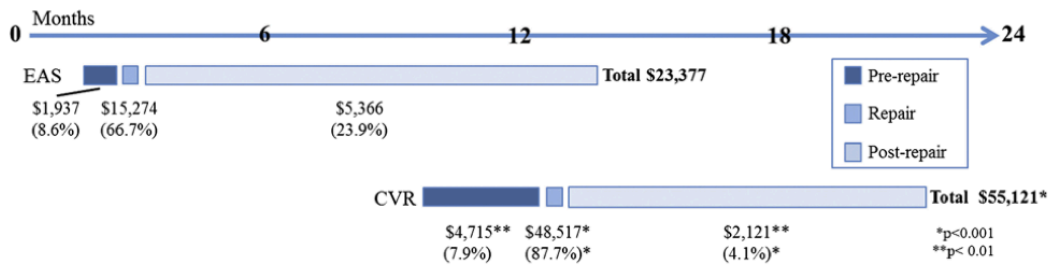
El equilibrio entre la demanda de eficiencia en el uso de recursos limitados, propia de la gestión, y la práctica médica, se ha mantenido sobre la base de una considerable libertad y autonomía de los médicos en sus decisiones sobre los aspectos relacionados con la atención clínica al enfermo. La calidad (y, por tanto, la eficiencia) de las decisiones clínicas se ha considerado responsabilidad de los propios profesionales y de sus organizaciones. Sin embargo, el proceso de incorporación de los médicos a la gestión está estrechamente ligado a la necesidad de las administraciones sanitarias de influir en la práctica médica, y por tanto en las decisiones clínicas, para controlar el gasto sanitario y asegurar la eficiencia económica del sistema. El control de la práctica médica se inicia con la introducción de la figura del gerente en las organizaciones sanitarias, y con el establecimiento de indicadores de actividad. Posteriormente, las estrategias de control son más indirectas y se encaminan a cambiar las actitudes y percepciones de los médicos sobre su propia práctica y su *responsabilidad en la utilización de los recursos*. El resultado de éste enfoque es un cambio en la cultura y funcionamiento de las instituciones sanitarias, con la *incorporación de los profesionales a la propia gestión* (339). A ésta fase corresponden iniciativas tales como la descentralización del presupuesto y de la gestión de los recursos, el desarrollo de nuevas

formas organizativas (gestión clínica), y el desarrollo de metodologías de la evaluación basadas en los propios profesionales, como el *medical audit*. En un escenario de incremento progresivo y exponencial del gasto público y de aparición de nuevas tecnologías en el entorno sanitario, los estudios de coste/efectividad alcanzan su máxima razón de ser.

En este contexto cabe entender la importancia en la utilización de los recursos en un sistema de salud público. Varios trabajos de análisis de costes han reportado la superioridad de la suturectomía endoscópica sobre la cirugía convencional en cuanto a morbilidad y gasto (340, 341, 342).

El estudio de Rivero y cols (342) analiza el coste por procedimiento de una suturectomía endoscópica frente a la cirugía convencional abierta. Desde la detección de la patología hasta la resolución final, incluyendo costes quirúrgicos, hospitalización, pruebas complementarias y visitas el coste por proceso de una cirugía abierta se calcula en 8856 euros. En el caso de la cirugía endoscópica por sólo 3883 euros, lo que supone una reducción del gasto en casi un 57%. Inciden además en el menor riesgo de complicaciones postquirúrgicas, menor tasa de reingresos y de reintervenciones, por lo que el ahorro sería potencialmente aún mayor. Este estudio maneja tiempos operatorios superponibles al de nuestra serie -75 mins para la endoscopia; 150 mins en la abierta-, estancias hospitalarias y en UCI idénticas y tasas de transfusión (>75%) comparables a nuestro trabajo (342).

El trabajo de Abott et al (340) realiza también un estudio de análisis de costes sobre 20 pacientes (10 endoscópicos; 10 abiertos), llegando a la conclusión de que la cirugía endoscópica (en un entorno diferente al nuestro) abarata el coste por proceso en casi 32.000 dólares americanos en lo referente a gastos médicos directos.



(Abott et al. Cost of treating sagittal synostosis in the first year of life. *J Craniofac Surg.* 2012; 23: 88-93)

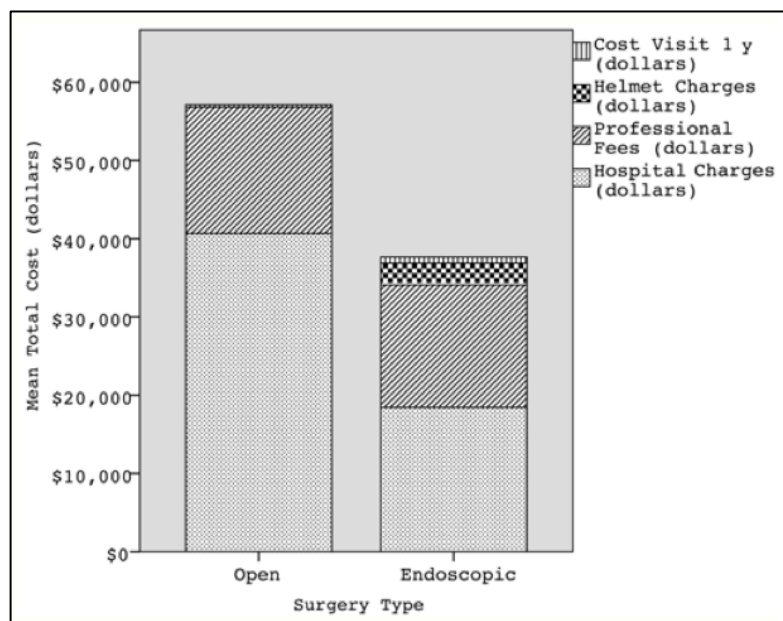
Es interesante destacar que este trabajo analiza también los costes indirectos para el paciente (y su familia) e incluye los días de trabajo perdidos y un cálculo económico de los gastos achacables al desplazamiento de las familias, sin encontrar diferencias significativas en este indicador. La mayor diferencia en términos de ahorro la encuentran en el periodo de ingreso hospitalario, con pocas diferencias en cuanto a las revisiones postoperatorias. Esto se explicaba por un menor tiempo de ocupación del quirófano, del salario de cirujanos y anestesistas, gastos de medicación y anestesia, pérdida hemática, gastos de laboratorio, y estancia en UCI y planta, sin tener en cuenta la incidencia de posibles complicaciones.

TABLE 3. Detailed Inpatient Costs by Site of Service for Patients Repaired Using EAS Versus Open CVR				
Inpatient Costs	EAS		CVR	
	Median (Range), US \$	Median (Range), %	Median (Range), US \$	Median (Range), %
Operating room				
Hospital services	3643 (3122–4518)		16,511* (13,781–47,628)	
Physician services	6821 (5084–7009)		12,729* (10,498–16,496)	
Total	10,558 (8333–10,856)	44.4 (33.4–48.5)	30,667* (25,424–58,452)	58.1† (38.8–67.7)
Anesthesia				
Hospital services	503 (454–575)		795* (549–867)	
Physician services	1390 (744–1920)		4231* (2582–4779)	
Total	1869 (1261–2407)	8.1 (5.3–10.2)	5009* (3131–5431)	9.2 (5.8–10.3)
Pathology				
Hospital services	144 (0–284)		0† (0–104)	
Physician services	73 (0–409)		0† (0–38)	
Total	217 (0–692)	0.9 (0–3.2)	0† (0–142)	0† (0–0.2)
Recovery	704 (340–1736)	2.9 (1.5–7.5)	0* (n/a)	0* (n/a)
ICU				
Hospital services	0 (n/a)		4688* (4607–8322)	
Physician services	0 (n/a)		1848* (1189–4559)	
Total	0 (n/a)	0 (n/a)	6964* (5881–10499)	12.5* (9.8–18.7)
Inpatient floor	1928 (1725–2118)	8.3 (7.5–9.8)	4292* (1928–11,495)	7.4 (3.5–17.5)
Inpatient total				
Hospital services	6929 (6520–8248)	30.5 (26.2–35.6)	28,568* (22,232–59,064)	50.2* (45.3–68.4)
Physician services	8065 (6613–9008)	35.4 (26.7–39.8)	19,152* (17,200–22,768)	35.5 (20.7–41.5)
Indirect patient cost	331 (n/a)	1.4 (1.3–1.6)	626* (479–922)	1.2 (0.7–1.8)
Total	15,274 (13,215–16,834)	66.7 (52.9–73.2)	48,538* (40,425–77,532)	87.7* (80.6–93.8)

Median % indicates percentage of overall costs accounted for by the respective category of costs.
 *P < 0.001.
 †P < 0.01.
 n/a indicates not applicable.

Significativamente, los pacientes sometidos a cirugía abierta requieren mayor número de consultas preoperatorias y más estudios de imagen, algo compartido por Rivero et al (342).

Un estudio de análisis de costes muy similar al de Abott publicado por Vogel et al (341) sobre 21 pacientes escafocefálicos, con idéntico diseño y metodología concluye que el ahorro de la técnica endoscópica ronda los 20.000 \$ (56.990 \$ de gasto total en la cirugía abierta por 37.256 \$ de la cirugía endoscópica). El ahorro nuevamente es achacable al periodo de hospitalización y cirugía fundamentalmente, e incluye los cargos hospitalarios, tarifas médicas y gasto del casco en el periodo postoperatorio cuando estuvo indicado.



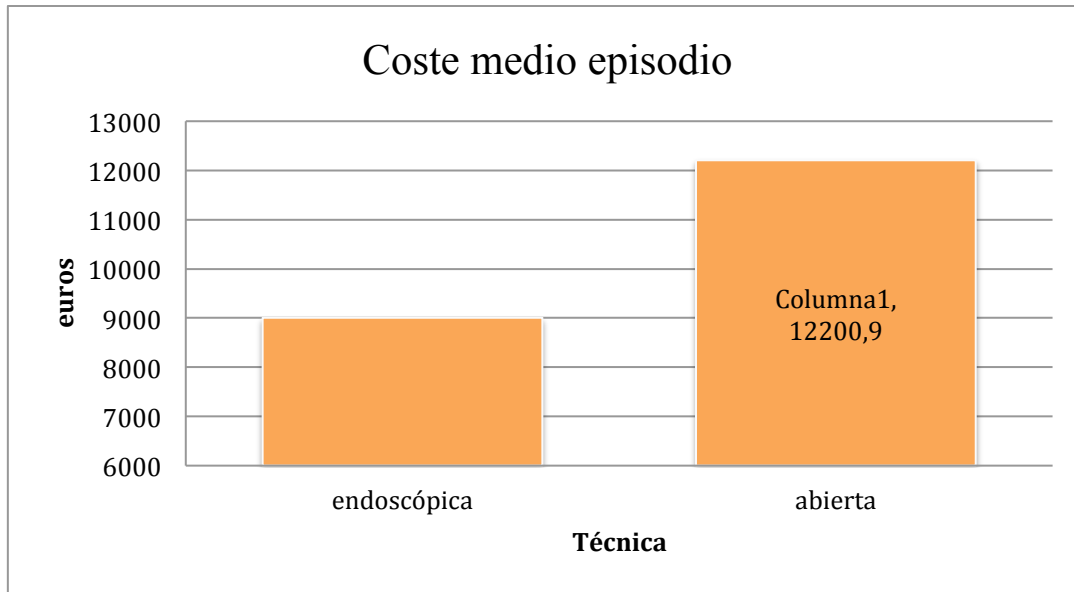
(Vogel TW et al. A comparison of costs associated with endoscope-assisted craniectomy versus open cranial vault repair for infants with sagittal synostosis. *J Neurosurg Pediatrics* 13:324–331, 2014)

El cálculo del coste por proceso en nuestro entorno es complejo. Los GRD aplicados al diagnóstico de “escafocefalia” no corresponden en sentido estricto a esta patología y tienden a agruparse bajo el epígrafe “234. Otras intervenciones del sistema músculoesquelético y tejido conectivo sin cc”. Este es un GRD quirúrgico que agrupa a

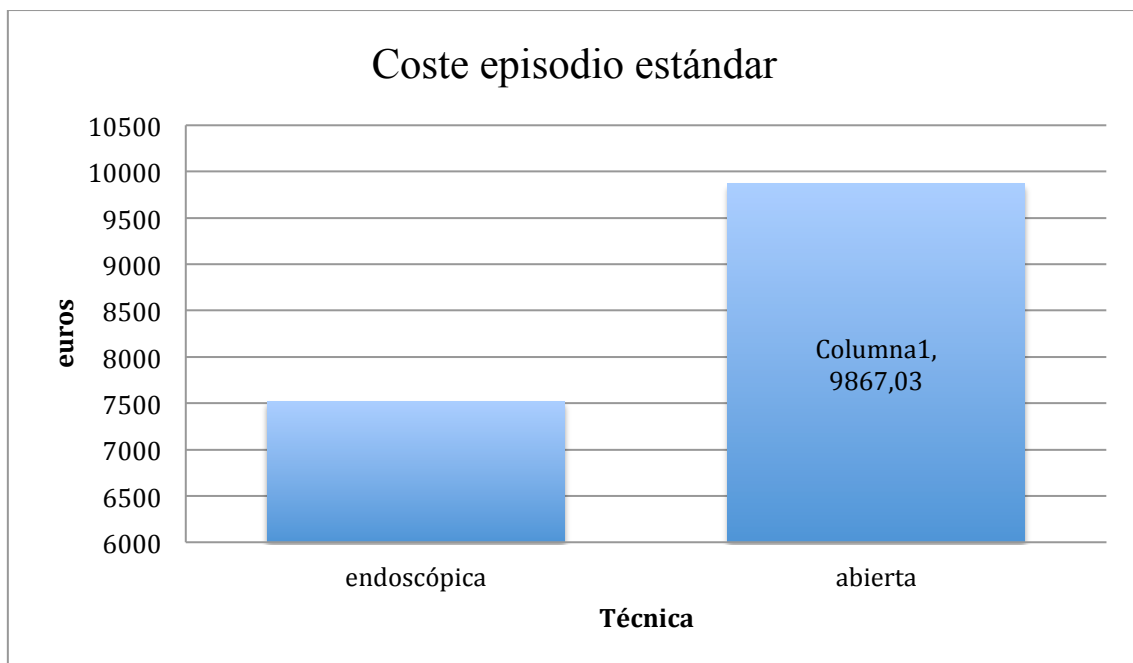
pacientes ingresados por una enfermedad o traumatismo musculoesquelético a los que se les ha practicado una intervención como: biopsia de vaso sanguíneo o de nervio periférico, excisión de nervio periférico, implantación de bomba de infusión o de neuroestimulador periférico. Como vemos, posee un peso menor de los aplicable a la cirugía de las craneosinostosis (peso: 1.457) y guarda poca relación con la realidad del proceso asistencial en la cirugía craneofacial. Incluso el mismo código donde se agrupa la escafocefalia (CIE. 756.0. “Anomalías de los huesos del cráneo y/o la cara”) hace referencia a enfermedades distintas, que si bien relacionadas entre sí, incluyen diagnósticos muy diferentes con tratamientos diversos y que generan un gasto de recursos no comparable (síndrome de Crouzon, plagiocefalia, oxicefalia o hipertelorismo, por poner sólo algunos ejemplos).

Hemos intentado una aproximación al cálculo del coste del proceso asistencial de la escafocefalia en nuestro centro para comparar el gasto generado por la corrección quirúrgica de la escafocefalia operada por técnica convencional y por técnica endoscópica. Para ello se solicitó al Grupo de Contabilidad Analítica (Servicio de Contabilidad) de nuestro hospital, el coste de todos los episodios de ingreso/alta de cada paciente intervenido con el diagnóstico de escafocefalia en el año 2012. En total se registraron 5 procedimientos endoscópicos y 7 por técnica convencional. El coste por episodio osciló entre 7255,31 euros (suturectomía endoscópica sin complicaciones y 4 días de ingreso), y 22.264, 64 euros (cirugía convencional con complicación: infección urinaria correspondiente a 14 días de ingreso).

En el grupo de cirugía endoscópica, el coste del episodio medio estuvo en 9093,30 euros (rango 7255,31-19.885,84 euros) en el año 2012. En el grupo de cirugía abierta el coste medio de un episodio en el mismo periodo fue de 12.200,9 euros (rango 9879,84-22.264,64 euros).



Para una escafocefalia endoscópica estándar sin complicaciones (2 días de UCI y 5 de ingreso; 7 días de ingreso total de media en 2012), el coste medio por episodio de ingreso fue de 7520,94 euros. En una escafocefalia abierta estándar sin complicaciones (3 días de UCI y 9 de ingreso; 12 días de ingreso total en 2012) el coste medio por episodio de ingreso fue de 9867,03 euros.



Se constata de esta forma un coste significativamente menor de la cirugía endoscópica sobre la cirugía abierta, que se relaciona principalmente con los días de

ingreso. La incidencia de complicaciones, con la prolongación del tiempo de ingreso y los recursos empleados en su tratamiento tiene asimismo una gran repercusión en el coste global del episodio ingreso-alta y por tanto del proceso asistencial.

6.- CONCLUSIONES

- 1.- La cirugía endoscópicamente asistida obtiene mejores resultados que la cirugía abierta en la normalización del índice cefálico y en la escala de valoración cosmética postoperatoria modificada.
- 2.- La transfusión de productos hemoderivados es significativamente menor en el caso de la cirugía endoscópica.
- 3.- Los tiempo quirúrgicos y de ingreso se acortan significativamente en la cirugía endoscópica.
- 4.- La cirugía endoscópicamente asistida presenta menor número de complicaciones que la cirugía convencional o abierta.
- 5.- El coste por episodio de ingreso para el tratamiento de la escafocefalia es menor en el caso de la cirugía endoscópicamente asistida que en el caso de la cirugía convencional.

Podemos concluir por tanto que en pacientes menores de 5 meses con diagnóstico de ESCAFOCEFALIA, la cirugía endoscópicamente asistida es la técnica de elección para la corrección quirúrgica de la sinostosis sagital precoz.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jiménez DF, Barone CM: Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, "barrel-stave" osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the early management of sagittal suture craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 9 (3): Article 2, 2000
- 2.- Persing JA, Jane JA, Shaffrey M: Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work. *Plast Reconstr Surg* 83:738–742, 1989
- 3.- Sömmering ST: *Vom Baue des Menschlichen Körpers*. 1st ed. Leipzig, Germany: Voss; 1800
- 4.- Otto AW: *Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere*. Berlin: Rücker, 1830
- 5.- Virchow R: Über den Cretinismus, namentlich in Franken. Und ueber pathologische Schädelformen. *Verh Phys Med Gesamte Wurzburg* 2:230–270, 1851
- 6.- Delashaw JB, Persing JA, Broaddus WC, et al: Cranial vault growth in craniosynostosis. *J Neurosurg* 70:159–165, 1989
- 7.- Cohen MM, MacLean RE: Sutural pathology. En: *Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation, and management*. M. Michael Cohen, Jr., Ruth E. MacLean (eds). pp 11-51 New York, Oxford. Oxford University Press, 2000
- 8.- Cohen MM Jr: Transforming growth factor β s and fibroblast growth factors and their receptors: role in sutural biology and craniosynostosis. *J Bone Miner Res* 12:322-331, 1997
- 9.- Kokich VG: Biology of sutures. En: *Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation, and management*. pp 81-103. Cohen MM Jr (ed). New York: Raven Press, 1987
- 10.- Esparza J, Sánchez Aniceto G, Romance A, Hinojosa J: Cirugía Craneofacial. Craneosinostosis, Dismorfias Craneofaciales e Hipertelorismo Orbitario. En: *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. pp. 2372-2389. Editorial Proyectos Médicos, S.L. Carlos Suárez Editor, 1999

- 11.- Cohen MM Jr, Kreiborg S: Cranial size and configuration in the Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 14:48-56, 1994
- 12.- Smith DW, Töndury G: Origin of the calvaria and its sutures. *Am J Dis Child* 132:662-666, 1978
- 13.- Pritchard JJ, Scott JH, Girgis FG: The structure and development of cranial and facial sutures. *J Anat* 90:73-86, 1956
- 14.- Simmons DR, Peyton WT: Premature closure of the cranial sutures. *The Journal of Pediatrics* 31:528-547, 1947
- 15.- Koskinen-Moffet LK, Moffet BC Jr, Graham JM Jr: Cranial synostosis and intrauterine compression: A developmental study of human sutures. En: Dixon AD, Sarnat BG (eds), *Factors and mechanisms influencing bone growth*. pp 365-378. New York: Alan R. Liss, Inc. 1982.
- 16.- Johansen V, Hall SH: Morphogenesis of the mouse coronal suture. *Acta Anat (Basel)* 114:58-67, 1982
- 17.- Miroue M, Rosenberg L: The human facial sutures: A morphologic and histologic study of age changes from 20 to 95 years. MSD Thesis, University of Washington. 1975
- 18.- Stricker M, Raphael B, van der Meulen J, Mazzola R: Craniofacial development and growth. pp 61-90. En: *Craniofacial malformations*. Stricker M, van der Meulen J, Mazzola R (eds). Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1990
- 19.- Yen EHK, Yue CS, Suga DM: The effect of sutural growth rate on collagen phenotype synthesis. *J Dent Res* 68:1058-1063, 1989
- 20.- Yen PK-J, Shaw JH: Studies of the skull sutures of the rhesus monkey by comparison of the topographic sampling technique, autoradiography and vital staining. *Arch Oral Biol* 8:349-362, 1963

- 21.- Azuma M, Enlow DH, Frederickson RG, Gaston LG: A myofibroblastic basis for the physical forces that produce tooth drift and eruption, skeletal displacement at sutures, and periosteal migration. pp- 179-207. En: Determinants of mandibular form and growth. Center for human growth and development, monograph n° 4. Craniofacial growth series. McNamara JA eds, Ann Arbor. University of Michigan Press, 1975
- 22.- Hinton DR, Becker LE, Muakkassa KF, Hoffman HJ: Lambdoid synostosis. Part I: The lambdoid suture: Normal development and pathology of "synostosis". J Neurosurg 61:333-339, 1984
- 23.- Moss ML: Growth of the calvaria in the rat. Am J Anat 94:333-362, 1954
- 24.- Selman AJ, Sarnat BG: Growth of the rabbit snout after extirpation of the frontonasal suture. A gross and serial roentgenographic study by means of metallic implants. Am J Anat 101:273-293, 1957
- 25.- Stenström SJ, Thilander BL: Facial skeleton growth after bone grafting to surgically created premaxilo-maxillary defects: an experimental study in the guinea pig. Plast Reconstr Surg 40:1-12, 1967
- 26.- Watzek G, Grundshober F, Plenk H Jr, Eschberger J: Experimental investigation into the clinical significance of bone growth at viscerocraneal sutures. J Max-Fac Surg 10:61-79, 1982
- 27.- Moss ML: Experimental alteration of sutural area morphology. Acta Anat (Basel) 127:569-590, 1957
- 28.- Watanabe M, Laskin DM, Brodie AG: The effect of autotransplantation on growth of the zygomatic-maxillary suture. Am J Anat 100:319-336, 1957
- 29.- Lewis EA, Irving JT: An autoradiographic investigation of bone remodelling in the rat calvarium growth in organ culture. Arch Oral Biol 15:769-776, 1970

- 30.- Petrovic A, Charlier JP, Herman J: Les mecanismes de croissance de crâne. Bull Assoc Anat (Nancy) 143 :1376-1392, 1968
- 31.- Behrents RG, Carlson DS, Abdelnour T : In vitro analysis of bone strain about the sagittal suture in *Macaca mulatta* during masticatory movements. J Dent Res 57:904-908, 1978
- 32.- Green DD, Hembry RM, Atkinson SJ, Reynolds JJ, Meikle MC: Immunolocalization of collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in mechanically deformed fibrous joints. Am J Orthod Dentofacial Orthop 97:281-288, 1990
- 33.- Hickory WB, Nanda R: Effect of tensile force magnitude on release of cranial suture cells into S phase. Am J Orthod Dentofacial Orthop 91:328-334, 1987
- 34.- Meickle MC, Heath JK, Reynolds JJ: The use of *in vitro* models for investigating the response of fibrous joints to tensile mechanical stress. Am J Orthodont 85:141-53, 1984
- 35.- Miyawaki S, Forbes DP: The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. Am J Orthod Dentofacial Orthop: 92:123-133, 1987
- 36.- Mörndal O: DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an autoradiographic study using tritiated thymidine. Eur J Orthod 8:30-34, 1986
- 37.- Southard KA, Forbes DP: The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. Am J Orthod Dentofacial Orthop 93:460-466, 1989
- 38.- Steenvoorden GP, van de Velde JP, Prah-Andersen B: The effect of duration and magnitude of tensile mechanical forces on sutural tissue *in vivo*. Eur J Orthod 12:330-339, 1990

- 39.- Kokich VG: A morphologic and histologic study of the age changes in the human frontozygomatic suture from 20 to 95 years. MSD Thesis, University of Washington. 1974
- 40.- Kokich VG: Age changes in the human frontozygomatic suture. Am J Orthod 69:411-430, 1976
- 41.- Persson M, Magnusson BC, Thilander B: Sutural closure in rabbit and man: a morphological and histochemical study. J Anat 125:313-321, 1978
- 42.- Sitsen AE: Zur Entwicklung der Nähte des Schädels. Z Ges Anat, Z Anat-Entw-Gesch 101:121-152, 1933
- 43.-Albright AL, Byrd RP: Suture pathology in craniosynostosis. J Neurosurg 54:384-387, 1981
- 44.- Reddy K, Hoffman HJ, Armstrong D: Delayed and progressive multiple suture craniosynostosis. Neurosurgery 26:442-448
- 45.- Hinojosa J, Esparza J; Muñoz M.: Endoscopic-assisted osteotomies for the treatment of craniosynostosis. Child's Nerv Syst 23:1421-1430, 2007
- 46.- Goodrich JT: Skull base growth in craniosynostosis. Child's Nerv Syst 21:871-879, 2005
- 47.- Engström C, Wergedal JE, Engström H, Knierem D: Characteristics of cells isolated from synostotic suture and skull bone from neonatal humans. J Dent Res 67:115 (abstract 24), 1988
- 48.-Rice D, Kim H-J, Thesleff I: Apoptosis in murine calvarial bone and suture development. Eur J Oral Sci 107:265-275, 1999
- 49.- Ten Cate AR, Freeman E, Dickinson JB: Sutural development: Structure and its response to rapid separation. Am J Orthod 71:622-636, 1977

- 50.- Moss M: The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anato* 37:351-370, 1959
- 51.- Chadduck WM, Boop FA, Blankenship JB, Hussain M: Meningioma and sagittal craniosynostosis in an infant: case report. *Neurosurgery* 30:44-45, 1992
- 52.- Jimenez DF, Barone CM: Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg* 88:77-81, 1998
- 53.- Barone CM, Jimenez DF. Endoscopic craniectomy for early correction of craniosynostosis. *Plast Recon Surg* 104:1965-1973, 1999
- 54.- Jimenez DF, Barone CM, Cartwright C, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics* , 110:97-104, July 2002
- 55.- Cartwright, CC, Jimenez DF, Barone, CM, Baker, L. Endoscopic Strip Craniectomy: A Minimally Invasive Treatment for Early Correction of Craniosynostosis. *J Neuroscience Nursing* 35: 130-138, 2003
- 56.- Tobias JD, Johnson JO, Jimenez DF, Barone CM, McBride DS. Venous air embolism during endoscopic strip craniectomy for repair of craniosynostosis in infants. *Anesthesiology*, 95:340-342, 2001
- 57.- Jimenez DF, Barone CM, McGee M, Cartwright CC, Baker CL: Endoscopic-assisted wide-vertex craniectomy, barrel stave osteotomies and postoperative helmet molding therapy in the management of sagittal suture craniosynostosis. *J Neurosurg (Pediatrics 5)*: 100:407-417, 2004
- 58.- Muñoz MJ: Técnica de multifragmentación ósea en el tratamiento quirúrgico de la escafocefalia. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 1997

- 59.- Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaïti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Gen* 62:282-285, 1996
- 60.- Hunter AGW, Rudd NL. Craniosynostosis. I. Sagittal synostosis: Its genetics and associated clinical findings in 214 patients who lacked involvement of the coronal suture(s). *Teratology* 14:185-193, 1976
- 61.- Shillito J, Jr, Matson DD. Craniosynostosis. A review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41:829-853, 1968
- 62.- Acampora D, Mazan S, Lallemand Y, et al. Forebrain and midbrain regions are deleted in *Otx2* *-/-* mutants due to a defective anterior neuroectoderm specification during gastrulation. *Development* 121:3279-3290, 1995
- 63.- Qiu M, Bulfone A, Martinez S, et al. Null mutation of *Dlx-2* results in abnormal morphogenesis of proximal first and second branchial arch derivatives and abnormal differentiation in the forebrain. *Genes Dev* 9:2523-2538, 1995
- 64.- Niswander L, Jeffrey S, Martin GR, Tickle C. A positive feedback loop coordinates growth and patterning in the vertebrate limb. *Nature* 371:609-612, 1994
- 65.- Kingsley DM. The TGF- β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 8:133-146, 1994
- 66.- Roessler E, Vellón E, Gaudenz K, et al. Mutations in the human *Sonic Hedgehog* gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357-360, 1996
- 67.- Satokata I, Ma L, Ohshima H et al. *Msx2* deficiency in mice causes pleiotrophic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet* 24:391-395, 2000
- 68.-Sohal GS, Bockman DE, Ali MM, Tsai NT. *DiI* labelling and homeobox gene *islet-1* expression reveal the contribution of ventral neural tube cells to the formation of the avian trigeminal ganglion. *Int J Dev Neurosci* 14:419-427, 1996

- 69.- Moss ML. Growth of the calvaria in the rat: the determination of osseus morphology. *Am J Anat* 94:333-358, 1954
- 70.- Moss ML. Inhibition and stimulation of sutural fusion in the rat calvaria. *Anat Rec* 136:47-467, 1960
- 71.- Smith DW, Tondury G. Origin of the calvaria and its sutures. *Am J Dis Child* 132:662-666, 1978
- 72.- Drake DB, Persing JA, Berman DE, Ogle RC. Calvarial deformity regeneration following subtotal calvariectomy for craniosynostosis: A case report and theoretical implications. *J Craniofac Surg* 4:85-89, 1993
- 73.- Markens IS. Transplantation of the future coronal suture on the duramater of 3 to 4 months old rats. *Acta Anat* 29-44, 1975
- 74.- Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J. Tissue interactions with underlying duramater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dynam* 198:312-322, 1993
- 75.- Mooney MP, Opperman LA, Losken HW. Biosurgical manipulation of the coronal suture and dura in rabbits with natural occurring craniosynostosis. *Am J Phys Anthropol* 24:172-173, 1997
- 76.- Opperman LA, Passarelli RW, Nolen AA. Duramater secretes soluble, heparin-binding factors required for cranial suture morphogenesis: In Vitro Cell Dev Biol 32:627-632, 1996
- 77.- Opperman LA, Chabra A, Cho RW, Ogle RC. Cranial suture obliteration is induced by removal of transforming growth factor (TGF)-beta 3 and prevented by removal of TGF-beta 2 activity from fetal rat calvaria in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19:164-173, 1999

- 78.- Brunet CL, Sharpe PM, Ferguson MW. Inhibition of TGF-beta 3 (but not TGF-beta 1 or TGF-beta 2) activity prevents normal mouse embryonic palate fusion. *Int J Dev Biol* 39:345-355, 1995
- 79.- Carlton MB, Colledge WH, Evans MJ. Crouzon-like craniofacial dysmorphology in the mouse is caused by an insertional mutation at the *Fgf3/Fgf4* locus. *Dev Dynam* 212:242-249, 1998
- 80.- Iseki S, Wilkie AO, Heath JK. *Fgfr2* and osteopontin domains in the developing skull vault are mutually exclusive and can be altered by locally applied FGF2. *Development* 124:3375-3384, 1997
- 81.- Thomas JT, Lin K, Nandedkhar M. A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF-beta superfamily member. *Nat Genet* 12:315-317, 1996
- 82.- Nielson K, Friesel R. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor-2 by a point mutation associated with Crouzon syndrome. *J Biol Chem* 270:26037-26040, 1995
- 83.- Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM. De novo *FGFR2* insertion identifies a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 64:446-461, 1999
- 84.- Lane LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *JAMA* 18:49-59, 1892
- 85.- Lannelongue M: De la craniectomie dans la microcéphalie. *Compt Rend Seances Acad Sci* 110:1382-1385, 1890
- 86.- Jacobi A: Non nocere. *Med Rec* 45:609, 1894
- 87.- Faber HK, Towne EB: Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions. With special reference to the prevention of blindness. *Amer J Med Sci* 173:701-711, 1927

- 88.- Faber HK, Towne EB: Early operation in premature cranial synostosis for the prevention of blindness and other sequelae. Five case reports with follow up. *J Paediatr* 22:286–307, 1943
- 89.- Faberowski LW, Black S, Mickle JP. Blood loss and transfusión practice in the perioperative management of craniosynostosis repair. *J Neurosurg Anesthesiol* 11:167–172, 1999
- 90.- Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, et al. Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg* 49:705–710, 1978
- 91.- Kearney RA, Rosales JK, Howes WJ. Craniosynostosis: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth* 36:473–477, 1989
- 92.- Meyer P, Renier D, Arnaud E, et al. Blood loss during repair of craniosynostosis. *Br J Anaesth* 71:854–857, 1993
- 93.- Harris MM, Yemen TA, Davidson A, et al. Venous embolism during craniectomy in supine infants. *Anesthesiology* 67: 816–819, 1987
- 94.- Moylan S, Collee G, Mackensie A, et al. Anaesthetic management in paediatric craniofacial surgery. A review of 126 cases. *Paediatr Anaesth* 3:275–281, 1993
- 95.- Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR. Surgical correction of severe scaphocephalic deformities. *J Craniofac Surg* 5:228–236, 1994
- 96.- Greene CS Jr, Winston KR. Treatment of scaphocephaly with sagittal craniectomy and biparietal morcellation. *Neurosurgery* 23:196–202, 1988
- 97.- Boop FA, Shewmake K, Chaddock WM. Synostectomy versus complex cranioplasty for the treatment of sagittal synostosis. *Child's Nerv Syst* 12:371–375, 1996
- 98.- Epstein N, Epstein F, Newman G. Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Childs Brain* 9:309–316, 1982

- 99.- Anderson FM, Geiger L. Craniosynostosis: a survey of 204 cases. J Neurosurg 22:229–240, 1965
- 100.- Anderson FM, Johnson FL. Craniosynostosis; a modification in surgical treatment. Surgery 40:961–970, 1956
- 101.- Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, et al: Immediate correction of sagittal synostosis. J Neurosurg 49:705–710, 1978
- 102.- Davis CH Jr, Alexander E Jr, Kelly DL Jr. Treatment of craniosynostosis. J Neurosurg 30:630–636, 1969
- 103.- Hahn JF, Trusso R, Levy WJ. Craniosynostectomy with reduced blood loss. Neurosurgery 8:209–211, 1981
- 104.- Klein MF. La craniostenose. Neurochirurgia 4:65–79, 1961
- 105.- Shillito J Jr. A plea for early operation for craniosynostosis. Surg Neurol 37:182–188, 1992
- 106.- Teng P. Premature synostosis of the sagittal suture and its treatment. A modification of the linear craniectomy and the use of synthetic fabrics. J Neurosurg 19:1094–1097, 1962
- 107.- Kanev PM, Lo AK. Surgical correction of sagittal craniosynostosis: complications of the pi procedure. J Craniofac Surg 6:98–102, 1995
- 108.- McComb JG. Occipital reduction-biparietal widening technique for correction of sagittal synostosis. Pediatr Neurosurg 20:99–106, 1994
- 109.- McLaurin RL, Matson DD. Importance of early surgical treatment of craniosynostosis; review of 36 cases treated during the first six months of life. Pediatrics 10:637–652, 1952
- 110.- Olds MV, Storrs B, Walker ML. Surgical treatment of sagittal synostosis. Neurosurgery 18:345–347, 1986

- 111.- Vollmer DG, Jane JA, Park TS, et al. Variants of sagittal synostosis: strategies for surgical correction. *J Neurosurg* 61:557–562, 1984
- 112.- Andersson H, Gomes SP. Craniosynostosis. Review of the literature and indications for surgery. *Acta Paediatr Scand* 57:47–54, 1968
- 113.- Samra KA, Sorour O. Bilateral flap operation for craniosynostosis. *J Neurosurg* 29:591–596, 1968
- 114.- Albright AL. Operative normalization of skull shape in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 17:329–331, 1985
- 115.- McDermott MW, Steinbok P, Cochrane DD. Keyhole craniectomy for correction of sagittal synostosis. *Childs Nerv Syst* 5: 50–51, 1989
- 116.- Marchac D, Renier D. *Craniofacial Surgery for Craniosynostosis*. Boston: Little, Brown, pp 87–92, 1982
- 117.- Maugans TA, McComb JG, Levy ML. Surgical management of sagittal synostosis: a comparative analysis of strip craniectomy and calvarial vault remodeling. *Pediatr Neurosurg* 27:137–148, 1997
- 118.- McCarthy JG. New concepts in the surgical treatment of the craniofacial synostosis syndromes in the infant. *Clin Plast Surg* 2:201–226, 1979
- 119.- Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. *Plast Reconstr Surg* 48:419–442, 1971
- 120.- Tessier P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. *Ann Chir Plast* 12:273–286, 1967
- 121.- Rougerie J, Derome P, Anquez L. Craniostenosis and craneofacial dysmorphism. Principles of a new method of treatment and its results. *Neurochirurgie* 18:429–440, 1972

- 122.- Mehner A. Beiträge zu den Augenveränderungen bei der Schädeldeformität des sog. Turmschädels mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes. Klinische Monatsbl Augenheilk 61:204, 1921
- 123.- Jane JA Jr, Kant YL, Jane JA Sr. Sagittal synostosis. Neurosurg Focus 9 (3): Article 3, 1-6, 2000
- 124.- Turvey TA, Gudeman SK: Nonsyndromic craniosynostosis, in Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ (eds): Facial Clefts and Craniosynostosis. Principles and Management. Philadelphia: WB Saunders, pp 596–629, 1996
- 125.- Jimenez DF, Barone CM. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, "barrel-stave" osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the early management of sagittal suture craniosynostosis. Neurosurg Focus 9 (3): Article 2, 1-6, 2000
- 126.- Vicari F. Endoscopic correction of sagittal craniosynostosis. American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, Presymposium (comunicación oral). San Diego, CA, 1994
- 127.- Cohen SR, Holmes RE, Ozgur BM, Meltzer HS, Levy ML. Fronto-orbital and cranial osteotomies with resorbable fixation using an endoscopic approach. Clin Plastic Surg 31:429– 442, 2004
- 128.- McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, Epstein FJ, Grayson BH, Ruff G, Thorne CH et al. Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: I. Isolated craneofacial synostosis-Results and unsolved problems. Plast Reconstr Surg, 96: 272-283, 1995
- 129.- Krogman, W.M. & Iscan, M.Y. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publisher, 1986

- 130.- Whitaker LA, Bartlett SP, Schut L, Bruce D. Craniosynostosis: an analysis of timing, treatment and complications in 164 consecutive patients. *Plast Reconstruct Surg* 80:195-212, 1987
- 131.- Ruiz-Juretschke F; Hinojosa J; Esparza J; Romance A; Muñoz MJ; García Recuero I. Evaluación de resultados en cirugía craneofacial. Propuesta de un nuevo sistema. *Neurocirugía* 19 (2) Supl: 48, 2008
- 132.- Esparza J; Hinojosa J; García-Recuero I; Romance A; Pascual B; Martínez de Aragón A. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugía* 19: 509-529, 2008
- 133.- Esparza J; Hinojosa J. Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: a propos of 306 transcranial procedures. *Child's Nerv Syst* 24: 1421-30, 2008
- 134.- Breugem CC, van R Zeeman BJ. Retrospective study of nonsyndromic craniosynostosis treated over a 10-year period. *J Craniofac Surg* 10(2):140–143, 1999.
- 135.- Sloan GM, Wells KC, Raffel C, McComb JG. Surgical treatment of craniosynostosis: outcome analysis of 250 consecutive patients. *Pediatrics* 100(1):E2, 1997
- 136.- Takagi S, Anderson PJ, David DJ. Pyrexia after transcranial surgery. *J Craniofac Surg* 17(1):202–204, 2006
- 137.- Di Rocco C. How to decrease the impact of surgical scar in the correction of sagittal synostosis. *Childs Nerv Syst* 19:42–45, 2003
- 138.- Craig Hobar P, Masson JA, Herrera R, Ginsburg CM, Sklar F, Sinn DP, Syrd HS. Fever after Craniofacial surgery in the infant under 24 months of age. *Plast Reconstruct Surg* 102:32–36, 1998

- 139.- Di Rocco C Surgical management of craniosynostosis and craniofacial deformities. En: Schmidek HH (ed) Schmidek and Sweet operative neurosurgical techniques, vol 1, 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 119–135, 2000
- 140.- David JD, Cooter RD. Craniofacial Infection in 10 years of transcranial surgery. *Plast Reconstr Surg* 80:213–225, 1987
- 141.- Fearon JA, Bartlett SP, Munro IR, Chir B, Whitaker L. Infections in craniofacial surgery: a combined report of 567 procedures from two centers. *Plast Reconstr Surg* 100(4):862–868, 1997
- 142.- Whitaker LA, Munro IR, Salyer KE, Jackson IT, Ortiz-Monasterio, Marchac D Combined report of problems and complications in 793 craniofacial operations. *Plast Reconstr Surg* 64:198–203, 1979
- 143.- Yeung LC, Cunningham ML, Allpress AL, Gruss JS, Ellenbogen RG, Zerr DM. Surgical site infections after pediatric intracranial surgery for craniofacial malformations: frequency and risk factors. *Neurosurgery* 56(4):733–739, 2005
- 144.- Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, et al. Fronto-orbital advancement by gradual distraction. *J Neurosurg* 89: 1058–1061, 1998
- 145.- Caldarelli M, Di Rocco C, Rossi GF. Lumbar subarachnoid infusion test in pediatric neurosurgery. *Dev Med Child Neurol* 21:71–82, 1979
- 146.- Hassler W, Zentner J. Radical osteoclastic craniectomy in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 27:539–543, 1990
- 147.- Chaddock WM, Chaddock JB, Boop FA. The subarachnoid spaces in craniosynostosis. *Neurosurgery* 30:867–871, 1992
- 148.- Cunningham ML, Horst JA, Rieder MJ, Hing AV, Stanaway IB, Park SS, Samudrala R, Speltz ML. 2011. IGF1R Variants Associated With Isolated Single Suture Craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A* 155:91–97, 2011

- 149.- David PC, Rice R, Thesleff I. Molecular mechanisms in calvarial bone and suture development, and their relation to craniosynostosis. *European Journal of Orthodontics* 25 (2003) 139-148, 2003
- 150.- Weber I, Ninkovic M, Janicke A, Utermann B, Witsch-Baumgartner M et al. Molecular analysis of 74 patients with craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 9:179 P0409, 2001
- 151.- Boyadjiev SA. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod Craniofacial Res* 10: 129–137, 2007;
- 152.- Johnson D, Wilkie AO. Craniosynostosis. *European Journal of Human Genetics* 19, 369–376, 2011
- 153.- Vissers LELM, Cox TC, Maga AM, Short KM, Wiradjaja F, et al. Heterozygous Mutations of *FREM1* Are Associated with an Increased Risk of Isolated Metopic Craniosynostosis in Humans and Mice. *PLoS Genet* 7(9): e1002278. doi:10.1371/journal.pgen.1002278, 2011
- 154.- Mefford HC, Shafer N, Antonacci F, Tsai JM, Park SS, Hing AV, Rieder MJ, Smyth MD, Speltz ML, Eichler EE, Cunningham ML. Copy number variation analysis in single-suture craniosynostosis: Multiple rare variants including *RUNX2* duplication in two cousins with metopic craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A* 152A:2203–2210, 2010
- 155.- Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Reinier D. Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: a study of twins and their families. *J Neurosurg (Pediatrics)* 4) 103: 353-356, 2005
- 156.- Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Human Molecular Genetics* 6: 1647-1656, 1997

- 157.- Wilkie AO et al. Functional haploinsufficiency of the human homeobox gene MSX2 causes defects in skull ossification. *Nature Genetics* 24: 387-390, 2000
- 158.- Wilkie AO, Oldridge M, Tang Z, Maxson RE Jr. Craniosynostosis and related limb anomalies. *Novartis Foundation Symposium* 232: 122-133; discussion 133-143, 2001
- 159.- Rice DP , Kim HJ, Thesleff I Detection of gelatinase B expression reveals osteoclastic bone resorption as a feature of early calvarial bone development. *Bone* 21: 479-486, 1997
- 160.- Rice DP, Kim H, Thesleff I Apoptosis in calvarial bone and suture development. *European Journal of Oral Science* 107: 265-275, 1999
- 161.- Kim H-J, Rice D P C, Kettunen P J, Thesleff I FGF-, BMP- and Shh-mediated signalling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 125: 1241-1251, 1998
- 162.- Murray SS *et al.* Expression of helix-loop-helix regulatory genes during differentiation of mouse osteoblastic cells. *Journal of Bone Mineral Research* 7: 1131-1138, 1992
- 163.- McDougall S, Chen S, Glackin C, Fang M A The role of basic fibroblast growth factor and *EGR-1* in regulating $\alpha 2(I)$ collagen and Twist gene expression in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research* 12: S280, 1997
164. - Vainio S *et al.* Expression of syndecan gene is induced early, is transient, and correlates with changes in mesenchymal cell proliferation during tooth organogenesis. *Developmental Biology* 147: 322-333, 1991
- 165.- Vainio S, Karavanova I, Jowett A, Thesleff I Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development. *Cell* 75: 45-58, 1993

- 166.- Mangasarian K, Li Y, Mansukhani A, Basilico C Mutation associated with Crouzon syndrome causes ligand-independent dimerization and activation of FGF receptor-2. *Journal of Cell Physiology* 172: 117-125, 1997
- 167.- Neilson KM, Friesel R E Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor-2 by a point mutation associated with Crouzon syndrome. *Journal of Biological Chemistry* 270: 26037-26040, 1995
- 168.- Wilkie AO, Oldridge M, Tang Z, Maxson R E Jr. Craniosynostosis and related limb anomalies. *Novartis Foundation Symposium* 232: 122-133; discussion 133-143, 2001
- 169.- Lomri A *et al.* Increased calvaria cell differentiation and bone matrix formation induced by fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Apert syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 101: 1310-1317, 1998
- 170.- Mansukhani A, Bellosta P, Sahni M, Basilico C Signaling by fibroblast growth factors (FGF) and fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)-activating mutations blocks mineralization and induces apoptosis in osteoblasts. *Journal of Cell Biology* 149: 1297-1308, 2000
- 171.- Xu X *et al.* Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)- mediated reciprocal regulation loop between FGF8 and FGF10 is essential for limb induction. *Development* 125: 753-765, 1998
- 172.- Yamaguchi T P, Harpal K, Henkemeyer M, Rossant J Fgfr-1 is required for embryonic growth and mesodermal patterning during mouse gastrulation. *Genes and Development* 8: 3032-3044, 1994
- 173.- Zhou Y X, Xu X, Chen L, Li C, Brodie S G, Deng C X A Pro250Arg substitution in mouse Fgfr1 causes increased expression of Cbfa1 and premature fusion of calvarial sutures. *Human Molecular Genetics* 9: 2001-2008, 2000

- 174.- Hajihosseini M K, Wilson S, De Moerlooze L, Dickson C A splicing switch and gain-of-function mutation in FgfR2-IIIc hemizygotes causes Apert/Pfeiffer-syndrome-like phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 98:3855-3860, 2001
- 175.- Oldridge M *et al.* *De novo* alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *American Journal of Human Genetics* 64: 446-461, 1999
- 176.- Shishido E, Higashijima S, Emori Y, Saigo K Two FGF-receptor homologues of *Drosophila*: one is expressed in mesodermal primordium in early embryos. *Development* 117: 751-761, 1993
- 177.- Ma L, Golden S, Wu L, Maxson R The molecular basis of Boston-type craniosynostosis: the Prol48->His mutation in the N-terminal arm of the MSX2 homeodomain stabilizes DNA binding without altering nucleotide sequence preferences. *Human Molecular Genetics* 5:1915-1920, 1996
- 178.- Satokata I *et al.* Msx2 deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nature Genetics* 24: 391-395, 2000
- 179.- Liu Y H *et al.* Msx2 gene dosage influences the number of proliferative osteogenic cells in growth centers of the developing murine skull: a possible mechanism for MSX2-mediated cranio- synostosis in humans. *Developmental Biology* 205: 260-274, 1999
- 180.- Winograd J *et al.* Perinatal lethality and multiple craniofacial malformations in MSX2 transgenic mice. *Human Molecular Genetics* 6: 369-379, 1997
- 181.- London Dysmorphology Data-base. http://www.lmdatabases.com/about_lmd.html
- 182.- NCBI. NIH. MedGen. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/>
- 183.- NCBI. NIH. OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

- 184.- Jabs E. Toward understanding the pathogenesis of craniosynostosis through clinical and molecular correlates. *Clin Genet* 53:79–86, 1998
- 185.- Rutland P, Pulleyn L, Reardon W, Baraitser M, Hayward R et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 9:173–6, 1995
- 186.- Meyers G, Day D, Goldberg R, Daentl D, Przylepa K et al. FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. *Am J Hum Genet* 58:491–8, 1996
- 187.- Passos-Bueno M, Sertie A, Zatz M, Richieri-Costa A. Pfeiffer mutation in an Apert patient: how wide is the spectrum of variability due to mutations in the FGFR2 gene? *Am J Med Genet* 71:243–5, 1997
- 188.- Lajeunie E, Merrer ML, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 55:500–4, 1995
- 189.- Rutland P, Pulleyn L, Reardon W, Baraitser M, Hayward R et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 9:173–6, 1995
- 190.- Ghouzzi Ve, Merrer ML, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen Syndrome. *Nat Genet* 15:42–6, 1997
- 191.- Howard T, Paznekas W, Green E, Chiang L, Ma N et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen Syndrome. *Nat Genet* 15:36–4, 1997
- 192.- JabsE, MullerU, LiX, MaL, LuoWetal. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75: 443–50, 1993

- 193.- McGillivray, G., Savarirayan, R., Cox, T. C., Stojkoski, C., McNeil, R., Bankier, A., Bateman, J. F., Roscioli, T., Gardner, R. J. M., Lamande, S. R. Familial scaphocephaly syndrome caused by a novel mutation in the FGFR2 tyrosine kinase domain. (Letter) *J. Med. Genet.* 42: 656-662, 2005
- 194.- Weber I, Ninkovic M, Janicke A, Utermann B, Witsch-Baumgartner M et al. Molecular analysis of 74 patients with craniosynostosis. *Eur J Hum Genet* 9:179 P0409, 2001
- 195.- Muenke M, Gripp K, McDonald-McGinn D, Gaudenz K, Whitaker L. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60:555–64, 1997
- 196.- Ciurea AV, Toader C. Genetics of crniosynostosis: review of the literature. *J Med Life* Jan-Mar 2(1):5-17, 2009
- 197.- Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV, Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthodon Craniofac Res* 10: 67-81, 2007
- 198.- Vesalius A: *De Humani Corporis Fabrica*. Basel: Oporinis, 1543
- 199.- Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Human Molecular Genetics*, vol. 6, nº 10. Review, 1997
- 200.- Arensburg B, Hershkovitz I. Cranial deformation and trephination in the middle east. *Bull et Mem Soc Anthropologie Paris* 3:139–150, 1988
- 201.- Dingwall EJ. *Artificial Cranial Deformation: A Contribution to the Study of Ethnic Mutilations*. London: John Bale, Sons & Danielsson Ltd, 1931
- 202.- Ingraham FD, Alexander E Jr, Matson DD: Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 24:518–541, 1948

- 203.- Ingraham FD, Matson DD: Neurosurgery of Infancy and Childhood. Springfield: Thomas, 1954
- 204.- Maher CO, Buchman SR, O'Hara E, Cohen-Gadol AA. Harvey Cushing's experience with cranial deformity. *Neurosurg Focus* (6): E6, 2010
- 205.- Lane LC: Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *JAMA* 18:49–50, 1892
- 206.- Walker AE. A history of neurological surgery. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1951
- 207.- Chico-Ponce de León F, Ortiz-Monasterio F, Tutino M. The dawn of plastic surgery in Mexico: XVIth century. *Plast Reconstr Surg* 111:2025-2031, 2003
- 208.- Chico-Ponce de León F, Castro-Sierra E, Goodrich JT. Techniques of cranial surgery & neuroanatomy in Mexico City, XVI Century. pp. 124. México: Laboratorios Bioquimed, 2004
- 209.- Farfán A. Tractado breve de anothomia y chirurgia, México. En: Casa de Antonio Ricardo, México, 1579. (Fotocopia de la Biblioteca "Nicolas León", de la Universidad Nacional Autónoma de México). México; 2001
- 210.- López de Hinojosos A. Summa y recopilacion de chirurgia, con un arte para sangrar muy util y provechosa. Antonio Ricardo, México, 1578. (Fotocopia de la Biblioteca "Nicolas León", de la Universidad Nacional Autónoma de México). Mexico, 2001
- 211.- Di Rocco C. Craniosynostosis in old Greece: political power and physical deformity. *Childs Nerv Syst* 21: 859, 2005
- 212.- Smith MD, Tenenbaum MJ, Kaufman CB, Kane AA. The "clamshell" craniotomy technique in treating sagittal craniosynostosis in older children. *J Neurosurg* (4 Suppl Pediatrics) 105:245–251, 2006

- 213.- Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR, Boydston WR: Surgical correction of severe scaphocephalic deformities. *J Craniofac Surg* 5:228–236, 1994
- 214.- Hudgins RJ, Burstein FD, Boydston WR: Total calvarial reconstruction for sagittal synostosis in older infants and children. *J Neurosurg* 78:199–204, 1993
- 215.- Pensler JM, Ciletti SJ, Tomita T: Late correction of sagittal synostosis in children. *Plast Reconstr Surg* 97:1362–1367, 1996
- 216.- Sutton LN, Barlett SP, Duhaime A, Markakis D: Total cranial vault reconstruction for the older child with scaphocephaly. *Pediatr Neurosurg* 19:63–72, 1993
- 217.- Weinzweig J, Baker SB, Whitaker LA, Sutton LN, Bartlett SP: Delayed cranial vault reconstruction for sagittal synostosis in older children: an algorithm for tailoring the reconstructive approach to the craniofacial deformity. *Plast Reconstr Surg* 110:397–408, 2002
- 218.- McLaurin, R. L., and Matson, D. D. Importance of early surgical treatment of craniosynostosis: Review of 36 cases treated during the first six months of life. *Pediatrics* 10: 637, 1952
- 219.- Anderson, F. M., and Johnson, F. C. Craniosynostosis: A modification and surgical treatment. *Surgery* 40: 961, 1956
- 220.- Stein, S. C., and Schut, L. Management of scaphocephaly. *Surg. Neurol.* 7: 153, 1977
- 221.- Epstein, N., Epstein, F., and Newman, G. Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Childs Brain* 9:309, 1982
- 222.- Powiertowski, H., and Matlosz, Z. The treatment of craniostenosis by a method of extensive resection of the vault of the skull. *Surg. Excerpta Med. Int. Cong. Ser.* 110: 834, 1965

- 223.- Wall SA, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Poole MD, Briggs M Fronto-orbital re-operation in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 47:180–184, 1994
- 224.- Kaiser, G. Sagittal synostosis: Its clinical significance and the results of three different methods of craniectomy. *Childs Nerv. Syst.* 4: 223, 1998
- 225.- Marsh, J. L., Jenny, A., Galic, M., Picker, S., and Vannier, M. W. Surgical management of sagittal synostosis: A qualitative evaluation of two techniques. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2: 629, 1991
- 226.- Maugans, T. A., McComb, J. G., and Levy, M. L. Surgical management of sagittal synostosis: A comparative analysis of strip craniectomy and calvarial vault remodelling. *Pediatr. Neurosurg.* 27: 137, 1997
- 227.- Panchal, J., Marsh, J. L., Park, T. S., Kaufman, B., Pilgram, T., and Huang, E. H. Sagittal craniosynostosis: Outcome assessment for two methods and timing of intervention. *Plast. Reconstr. Surg.* 103: 1574, 1999
- 228.- Jane, J. A., Edgerton, M. T., Futrell, J. W., and Park, T. S. Immediate correction of sagittal synostosis. *J. Neurosurg.* 49:705, 1978
- 229.- Jane, J. A., Sr., and Lin, K. Y. Surgical management of scaphocephaly: Pi-squeeze technique. *Tech. Neurosurg.* 3: 179, 1997
- 230.- Guimaraes-Ferreira, J., Gewalli, F., David, L., Olsson, R., Friede, H., and Lauritzen, C. G. K. Clinical outcome of the modified pi-plasty procedure for sagittal synostosis. *J. Craniofac. Surg.* 12: 218, 2001
- 231.- Greensmith, A. L., Furneaux, C., Rees, M., and de Chalain, T. Cranial compression by reverse distraction: A new technique for correction of sagittal synostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 108: 979, 2001

- 232.- Guimarães-Ferreira, J., Gewalli, F., David, L., Olsson, R., Friede, H., and Lauritzen, C. G. Spring-mediated cranioplasty compared with the modified pi-plasty for sagittal synostosis. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 37: 8, 2003
- 233.- Greensmith AL, Holmes AD, Lo P, Maxiner W, Heggale AA, Meara JG. Complete correction of severe scaphocephaly: the Melbourne method of total vault remodeling. *Plast. Reconstr. Surg.* 121: 1300, 2008
- 234.- Coussens AK, Hughes IP, Wilkinson CR, Morris CP, Anderson PJ, Powell BC, et al. Identification of genes differentially expressed by prematurely fused human sutures using a novel in vivo—in vitro approach. *Differentiation* 76:531–45, 2008
- 235.- Bochukova EG, Soneji S, Wall SA, Wilkie AO. Scalp fibroblasts have a shared expression profile in monogenic craniosynostosis. *J Med Genet* 47:803–8, 2010
- 236.- Bernardini C, Barba M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C, Michetti F, et al. Geneexpression profiling in human craniosynostoses: a tool to investigate the molecular basis of suture ossification. *Childs Nerv Syst* 28(9):1295–300, 2012
- 237.- Boden SD, Titus L, Hair G, Liu Y, Viggswarapu M, Nanes MS, et al. Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein (LMP-1). *Spine (Phila Pa 1976)* 23:2486–92, 1998
- 238.- Pola E, Gao W, Zhou Y, Pola R, Lattanzi W, Sfeir C, et al. Efficient bone formation by gene transfer of human LIM mineralization protein-3. *Gene Ther* 11:683–93, 2004
- 239.- Boden SD, Liu Y, Hair GA, Helms JA, Hu D, Racine M, et al. LMP-1, a LIM-domain protein, mediates BMP-6 effects on bone formation. *Endocrinology* 139: 5125–34, 1998

- 240.- Viggewarapu M, Boden SD, Liu Y, Hair GA, Louis-Ugbo J, Murakami H, et al. Adenoviral delivery of LIM mineralization protein-1 induces new-bone formation in vitro and in vivo. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:364–76, 2001
- 241.- Kim HS, Viggewarapu M, Boden SD, Liu Y, Hair GA, Louis-Ugbo J, et al. Overcoming the immune response to permit ex vivo gene therapy for spine fusion with human type 5 adenoviral delivery of the LIM mineralization protein-1 cDNA. *Spine (Phila Pa 1976)* 28:219–26, 2003
- 242.- Liu Y, Hair GA, Boden SD, Viggewarapu M, Titus L. Overexpressed LIM mineralization proteins do not require LIM domains to induce bone. *J Bone Miner Res* 17:406–14, 2002
- 243.- Lattanzi W, Parrilla C, Fetoni A, Logroscino G, Straface G, Pecorini G, et al. Ex vivo-transduced autologous skin fibroblasts expressing human Lim mineralization protein-3 efficiently form new bone in animal models. *Gene Ther* 15: 1330–43, 2008
- 244.- Parrilla C, Lattanzi W, Fetoni AR, Bussu F, Pola E, Paludetti G. Ex vivo gene therapy using autologous dermal fibroblasts expressing hLMP3 for rat mandibular bone regeneration. *Head Neck* 32:310–8, 2010
- 245.- Bernardini C, Saulnier N, Parrilla C, Pola E, Gambotto A, Michetti F, et al. Early transcriptional events during osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells induced by Lim mineralization protein 3. *Gene Expr* 15:27–42, 2010
- 246.- Bünger MH, Langdahl BL, Andersen T, Husted L, Lind M, Eriksen EF, et al. Semi- quantitative mRNA measurements of osteoinductive growth factors in human iliac-crest bone: expression of LMP splice variants in human bone. *Calcif Tissue Int* 73:446–54, 2003

- 247.- Zhang Q, Wang X, Chen Z, Liu G, Chen Z. Semi-quantitative RT-PCR analysis of LIM mineralization protein 1 and its associated molecules in cultured human dental pulp cells. *Arch Oral Biol* 52:720–6, 2007
- 248.- Sangadala S, Titus L, Boden SD. Expression, purification and mass spectrometric analysis of LIM mineralization protein-1 in human lung epithelial cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 40:909–18, 2008
- 249.- Lattanzi W, Barba M, Novegno F, Massimi L, Tesori V, Tamburrini G, Galgano S, Bernardini C, Caldarelli M, Michetti F, Di Rocco C. Lim mineralization protein is involved in the premature calvarial ossification in sporadic craniosynostoses. *Bone* 52: 474-484, 2013
- 250.- de Pollack C, Renier D, Hott M, Marie PJ. Increased bone formation and osteoblastic cell phenotype in premature cranial suture ossification (craniosynostosis). *J Bone Miner Res* 11:401–7, 1996
- 251.- de Pollack C, Arnaud E, Renier D, Marie PJ. Age-related changes in bone formation, osteoblastic cell proliferation, and differentiation during postnatal osteogenesis in human calvaria. *J Cell Biochem* 64:128–39, 1997
- 252.- Lattanzi W, Bernardini C. Genes and molecular pathways of the osteogenic process. p. 21–56. In: Lin Y, editor. *Osteogenesis*. Rijeka, Croatia: Intech; 2011
- 253.- Lattanzi W, Bukvic N, Barba M, Tamburrini G, Bernardini C, Michetti F, et al. Genetic basis of single-suture synostoses: genes, chromosomes and clinical implications. *Childs Nerv Syst* 28(9):1301–10, 2012
- 254.- Bernardini C, Barba M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C, Michetti F, et al. Gene expression profiling in human craniosynostoses: a tool to investigate the molecular basis of suture ossification. *Childs Nerv Syst* 28(9):1295–300, 2012

- 255.- Bernardini C, Saulnier N, Parrilla C, Pola E, Gambotto A, Michetti F, et al. Early transcriptional events during osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells induced by Lim mineralization protein 3. *Gene Expr* 15:27–42, 2010
- 256.- Minamide A, Boden SD, Viggewarapu M, Hair GA, Oliver C, Titus L. Mechanism of bone formation with gene transfer of the cDNA encoding for the intracellular protein LMP-1. *J Bone Joint Surg Am* 85-A:1030–9, 2003
- 257.- Lin Z, Navarro VP, Kempeinen KM, Franco LM, Jin Q, Sugai JV, et al. LMP1 regulates periodontal ligament progenitor cell proliferation and differentiation. *Bone* 47:55–64, 2010
- 258.- Marie PJ, Debiais F, Haÿ E. Regulation of human cranial osteoblast phenotype by FGF-2, FGFR-2 and BMP-2 signaling. *Histol Histopathol* 17:877–85, 2002
- 259.- Zhang X, Ting K, Bessette CM, Culiati CT, Sung SJ, Lee H, et al. Nell-1, a key functional mediator of Runx2, partially rescues calvarial defects in Runx2(+/-) mice. *J Bone Miner Res* 26:777–91, 2011
- 260.- Truong T, Zhang X, Pathmanathan D, Soo C, Ting K. Craniosynostosis-associated gene nell-1 is regulated by runx2. *J Bone Miner Res* 22:7–18, 2007
- 262.- Bhat A, Boyadjiev SA, Senders CW, Leach JK. Differential growth factor adsorption to calvarial osteoblast-secreted extracellular matrices instructs osteoblastic behavior. *PLoS One* 6:e25990, 2011
- 263.- della Croce GA: *Cirugia Universale e Perfetta*. Venetia: Ziletti, 1583
- 264.- Dryander J: *Anatomie Capitis Humani*. Marburg, 1537 [unverified]
- 265.- Hundt M: *Antrologium de Hominis Dignitate*. Leipzig, 1501
- 266.- Andersson H, Gomes SP: Craniosynostosis. Review of the literature and indications for surgery. *Acta Paediatr Scand* 57:47–54, 1968
- 267.- Apert E: De l'acrocéphalosyndactalie. *Bull Soc Méd Paris* 23:1310–1330, 1906

- 268.- Crouzon O: Dysostose cranio-faciale hereditaire. Bull Mem Soc Med Hop Paris 33:545–555, 1912
- 269.- Marsh JL, Vannier MW: Cranial base changes following surgical treatment of craniosynostosis. Cleft Palate J 23 (Suppl 1):9–18, 1986
- 270.- Persing JA, Babler WJ, Nagorsky MJ, Edgerton MT, Jane JA: Skull expansion in experimental craniosynostosis. Plast Reconstr Surg 78:594–603, 1986
- 272.- Persson KM, Roy WA, Persing JA, Rodeheaver GT, Winn HR: Craniofacial growth following experimental craniosynostosis and craniectomy in rabbits. J Neurosurg 50:187–197, 1979
- 273.- Dennis FS (ed): System of Surgery. Philadelphia: Lea Brothers and Co., vol 1, 1895
- 274.- Lane LC: Surgery of the Head and Neck. San Francisco: privately printed, 1896
- 275.- MacEwen W: The Growth of Bone: Observations on Osteogenesis. Glasgow: MacLehose, pp 142–145, 1912
- 276.- Cushing H: Surgery of the head, in Keen W (ed): Surgery: Its Principles and Practice. Philadelphia: WB Saunders, Vol 3, pp 17–276, 1908
- 277.- Winston KR: Craniosynostosis, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery, ed 2. New York: McGraw-Hill, Vol 3, pp 3673–3692, 1996
- 278.- Venes JL, Sayers MP: Sagittal synostectomy. Technical note. J Neurosurg 44:390–392, 1976
- 279.- Tunçbilek G, Vargel I, Erdem A, Mavili ME, Benli K, Erk Y: Blood loss and transfusion rates during repair of craniofacial deformities. J Craniofac Surg 16:59–62, 2005
- 280.- Graham JM Jr, Badura RJ, Smith DW: Coronal craniostenosis: fetal head constraint as one possible cause. Pediatrics 65: 995–999, 1980

- 281.- Graham JM Jr, Smith DW: Metopic craniostenosis as a consequence of fetal head constraint: two interesting experiments of nature. *Pediatrics* 65:1000–1002, 1980.
- 282.- Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Baron AE: Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology* 50:13–18, 1994
- 283.- Bradley CM, Alderman BW, Williams MA, Checkoway H, Fernbach SK, Greene C, et al: Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring. *Epidemiology* 6: 306–310, 1995
- 284.- Kallen K: Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 60:146–150, 1999
- 285.- Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, El Ghouzzi V, Bourgeois M, Renier D: Craniosynostosis and fetal exposure to sodium val- proate. *J Neurosurg* 95:778–782, 2001
- 286.- HigginbottomMC, JonesKL, JamesHE: Intrauterine constraint and craniosynostosis. *Neurosurgery* 6:39–44, 1980
- 287.- Shipster, C., Stackhouse, J. and Wade, A. Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45: 34–43, 2003
- 288.- Johnson, D. et al. A novel mutation, Ala315Ser, in FGFR2: a gene-environment interaction leading to craniosynostosis? *Eur. J. Hum. Genet.* 8, 571–577, 2000
- 289.- Seto, M.L. et al. Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am. J. Med. Genet. A* 143, 678–686, 2007
- 290.- Merrill, A.E. et al. Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum. Mol. Genet.* 15, 1319–1328, 2006

- 291.- Wilkie, A.O. et al. Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet. A* 143A, 1941–1949, 2007
- 292.- Vissers, L.E. et al. Heterozygous mutations of *FREM1* are associated with an increased risk of isolated metopic craniosynostosis in humans and mice. *PLoS Genet.* 7, e100227, 2011
- 293.- Kim, S.-D. et al. Leucine-rich repeat, immunoglobulin-like and transmembrane domain 3 (LRIT3) is a modulator of FGFR1. *FEBS Lett.* 586, 1516–1521, 2012
- 294.- Justice CM, Yagnik G, Kim Y, Peter I, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for nonsyndromic sagittal craniosynostosis near *BMP2* and within *BBS9*. *Nature Genet* 44(12): 1360-1364, 2012
- 295.- Rosen, V. *BMP2* signaling in bone development and repair. *Cytokine Growth Factor Rev.* 20, 475–480, 2009
- 296.- Styrkarsdottir, U. et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to *BMP2*. *PLoS Biol.* 1, E69, 2003
- 297.- Marshall, W.F. & Nonaka, S. Cilia: tuning in to the cell's antenna. *Curr. Biol.* 16, R604–R614, 2006
- 298.- Schneider, L. et al. *PDGFR-α* signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts. *Curr. Biol.* 15, 1861–1866, 2005
- 299.- Haycraft, C.J. et al. *Gli2* and *Gli3* localize to cilia and require the intraflagellar transport protein *polaris* for processing and function. *PLoS Genet.* 1, e53, 2005
- 300.- Ma, R. et al. *PKD2* functions as an epidermal growth factor-activated plasma membrane channel. *Mol. Cell. Biol.* 25, 8285–8298, 2005
- 301.- Tobin, J.L. & Beales, P.L. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr. Nephrol.* 22, 926–936, 2007

- 302.- Jenkins, D. et al. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 1162–1170, 2007
- 303.- Ehlen, H.W., Buelens, L.A. & Vortkamp, A. Hedgehog signaling in skeletal development. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 78, 267–279, 2006
- 304.- Miettinen, P.J. et al. Epidermal growth factor receptor function is necessary for normal craniofacial development and palate closure. *Nat. Genet.* 22, 69–73, 1999
- 305.- Ding, H. et al. A specific requirement for PDGF-C in palate formation and PDGFR- α signaling. *Nat. Genet.* 36, 1111–1116, 2004
- 306.- Choi, D.S. et al. 5-HT_{2B} receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardial cells. *Development* 124, 1745–1755, 1997
- 307.- Cunningham ML, Horst JA, Rieder MJ, Hing AV, Stanaway IB, Park SS, Samudrala R, Speltz ML. IGF1R Variants Associated With Isolated Single Suture Craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A* 155:91–97, 2011
- 308.- Ma HW, Lajeunie E, de Parseval N, Munnich A, Renier D, Le Merrer M. Possible genetic heterogeneity in the Saethre–Chotzen syndrome. *Hum Genet* 98:228–232, 1996
- 309.- Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz deLuna, Garcia RI, Delgado C, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre–Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15:36–41, 1997
- 310.- Edderkaoui M, Hong P, Lee JK, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Insulin-like growth factor-I receptor mediates the prosurvival effect of fibronectin. *J Biol Chem* 282:26646–26655, 2007

- 311.- Kant SG, Kriek M, Walenkamp MJ, Hansson KB, van Rhijn A, Clayton- Smith J, Wit JM, Breuning MH. Tall stature and duplication of the insulin-like growth factor I receptor gene. *Eur J Med Genet* 50:1–10, 2007
- 312.- Veenma DC, Eussen HJ, Govaerts LC, de Kort SW, Odink RJ, Wouters CH, Hokken-Koelega AC, de Klein A. Phenotype–Genotype correlation in a familial IGF1R microdeletion case. *J Med Genet* 47:492–498, 2010
- 313.- Bradley JP, Han VK, Roth DA, Levine JP, McCarthy JG, Longaker MT. Increased IGF-I and IGF-II mRNA and IGF-I peptide in fusing rat cranial sutures suggest evidence for a paracrine role of insulin-like growth factors in suture fusion. *Plast Reconstr Surg* 104:129–138, 1999
- 314.- Hirukawa K, Miyazawa K, Maeda H, Kameyama Y, Goto S, Togari A. Effect of tensile force on the expression of IGF-I and IGF-I receptor in the organ-cultured rat cranial suture. *Arch Oral Biol* 50: 367–372, 2005
- 315.- Roth DA, Gold LI, Han VK, McCarthy JG, Sung JJ, Wisoff JH, Longaker MT. Immunolocalization of transforming growth factor beta 1, beta 2, and beta 3 and insulin-like growth factor I in premature cranial suture fusion. *Plast Reconstr Surg* 99:300–309, 1997
- 316.- Chen Y, Zhang DS, Tao PY, Xu P, Feng SZ, Mu XZ, Wei M. The effect of insulin-like growth factor 1 on the fusion of cranial suture. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 19:11–14, 2003
- 317.- Akita S, Hirano A, Fujii T. Identification of IGF-I in the calvarial suture of young rats: Histochemical analysis of the cranial sagittal sutures in a hyperthyroid rat model. *Plast Reconstr Surg* 97:1–12, 1996

- 318.- Ruiz-Correa S, Sze RW, Starr JR, Lin HJ, Speltz ML, Cunningham ML et al. New Scaphocephaly Severity Indices of Sagittal Craniosynostosis: A Comparative Study With Cranial Index Quantifications. *Cleft Palate–Craniofac J* 43:211-221, 2006
- 319.- Kolar JC, Salter EM, Charles C. Craniofacial Anthropometry, Practical Measurement of the Head and Face for Clinical, Surgical and Research Use. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1997.
- 320.- Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Gaylene EP. Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: part II. Normal values and growth trends. *Cleft Palate Craniofac J*. 29:118–128, 1992
- 321.- Posnick JC, Armstrong D, Bite U. Metopic and sagittal synostosis: intracranial volume measurements prior to and after cranio-orbital reshaping in childhood. *Plast Reconstr Surg*. 96:299–309, 1995
- 322.- Fata JJ, Turner MS. The reversal exchange technique of total calvarial reconstruction for sagittal synostosis. *Plast Reconstr Surg*. 107:1637–1646, 2001
- 323.- Greig DM. Oxycephaly. *Edinburgh Med J*. 33:189-218, 1926
- 324.- Bussenmaker and Daremberg. Oeuvres d'Oribase. vol 3, p.197, 1858
- 325.- Minchin H. Contributions to craniology. *Dublin Q J Med Sci*. 22:350, 1856
- 326.- Patry A. Contribution à l'étude des lésions oculaires dans les malformations crâniennes. Spécialment dans l'oxycéphaly. Thèse, Faculté de Médecin, Paris, 1905
- 327.- King J. Oxycephaly. *Ann Surg*. 115:488-506, 1936
- 328.- Baer KE von. Die Macrocephalen im Bodem der Krym and Östereichs, verglichen mit der Bildungs-atweichung, welche Blumenback Macrocephalus genannt hat. *Mem Acad Imp Sci St Petersburg*. VII Serie, Band 2, Nr 6, 1860
329. Anderson H, Gomes SP. Clinoccephaly: Considerations on the pathophysiology of cranyosinostosis. *Acta Paediatr Scand* 57:294-296, 1968

- 330.- Czorny A, Ricbourg B, Bizette C. Advances in the understanding of the etiopathogenesis of non-syndromic cranioestenoses and therapeutic approaches. *Ann Chir Plast Esthet* 40:657-65, 1995
- 331.- Guéniot A: Untitled. *Bull Acad Med* 22:409, 1889
- 332.- Feinsod M, Davis NL. Unlocking the brain: attempts to improve mental function of microcephalic retarded children by “craniotomy”. *Neurosurgery* 53: 723-30, 2003
- 333.- Lannelongue OM. De la craniectomie chez les microcéphales, chez les enfants arriérés et chez les jeunes sujets présentant, avec ou sans crises epileptiformes, de troubles moteurs ou psychiques. *Congr Franc de Chir Paris* 5:73-81, 1891
- 334.- Keen WW. Craniectomy for microcephalus. *Med News* 57:557-559, 1890
- 335.- Trimble IR: Craniectomy for microcephalus. *Med News* 58:26, 1891
- 336.- Hinojosa J, Esparza J, García-Recuero I, Romance A. Remodelación fronto-orbitaria endoscópicamente asistida en la trigonocefalia. *Cir Pediatr* 20: 33-38, 2007
- 337.- Jimenez DF, Barone CM. Early treatment of coronal synostosis with endoscopy-assisted craniectomy and postoperative cranial orthosis therapy: 16-year experience. *J Neurosurg Pediatr* 12(3):207-19, 2013
- 338.- Goodrich JT . Editorial: Cranial orthosis therapy. *J Neurosurg Pediatr* 12(3):203-5, 2013
- 339.- Proyecto técnico de gestión. Jefatura de sección de Neurocirugía. BOCAM Resolución de 14 de diciembre de 2010. J. Hinojosa, 2010
- 340.- Abott MM, Rogers GF, Proctor MR, Busa K, Meara JG. Cost of Treating Sagittal Synostosis in the First Year of Life. *J Craniofac Surg* 23: 88-93, 2012
- 341.- Vogel TW , Woo AS, Kane, Pattel KB, Naidoo SD, Smith MD. A comparison of costs associated with endoscope-assisted craniectomy versus open cranial vault repair for infants with sagittal synostosis. *J Neurosurg Pediatrics* 13:324–331, 2014

- 342.- Rivero M; Marquez J. Impacto económico del tratamiento endoscópico en la escafocefalia. Simposio AO en neurotrauma, reconstrucción y abordajes a la base de cráneo. Sevilla, 22-23 de marzo de 2012
- 343.- Britto JA, Chan JC, Evans RD, Hayward RD, Thorogood P, Jones BM Fibroblast growth factor receptors are expressed in craniosynostotic sutures. *Plast Reconstr Surg* 101:540–543, 1998
- 344.- Hayward R. Venous hypertension and craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 21: 880–888, 2005
- 345.- Sgouros S. Skull vault growth in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 21: 861–870, 2005
- 346.- Abe H, Ikota T, Akino M, Kitami K, Tsuru M. Functional prognosis of surgical treatment of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 1:53–61, 1985
- 347.- David DJ. Advances in the management of the craniosynostoses. *ANZ J Surg* 73:949–957, 2003
- 348.- Arnaud E, Renier D, Marchac D. Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J Neurosurg* 83:476– 479, 1995
- 349.- Hayward R, Jones B, Gonzalez S, Hearst D. Are the developmental problems seen in children with complex craniofacial syndromes preventable? In: Marchac D (ed) *Craniofacial surgery. Proceedings of the Sixth International Congress of the International Society of Cranio-facial Surgery, Saint-Tropez (French Riviera), 1995.* Montuzzi, Bologna, pp 171–173, 1996
- 350.- Hearst D, Shipster C, Jones BM, Hayward RD. Intellectual functioning, language and speech development in isolated sagittal synostosis. In: Marchac D (ed) *Craniofacial surgery. Proceedings of the Sixth International Congress of the International Society of*

Cranio-facial Surgery, Saint-Tropez (French Riviera), 1995. Montuzzi, Bologna, pp 115–116, 1996

351.- Hoffman HJ, Hendrick EB. Early neurosurgical repair in craniofacial dysmorphism. *J Neurosurg* 51:796–803, 1979

352.- Lauritzen C, Tarnow P. Craniofacial surgery over 30 years in Goteborg. *Scand J Surg* 92:274–280, 2003

353.- Marchac D, Renier D, Broumand S. Timing of treatment for craniosynostosis and faciocraniosynostosis: a 20-year experience. *Br J Plast Surg* 47:211–222, 1994

354.- McCarthy JG, Epstein F, Sadove M, Grayson B, Zide B. Early surgery for craniofacial synostosis: an 8-year experience. *Plast Reconstr Surg* 73:521–533, 1984

355.- Whitaker LA, Bartlett SP, Schut L, Bruce D. Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 80:195–212, 1987

356.- Di Rocco C, Iannelli A, Velardi F. Early diagnosis and surgical indication in craniosynostosis. *Childs Brain* 6:175–188, 1980

357.- Renier D, Brunet L, Marchac D (1987) I.Q. and craniostenosis. Evolution in treated and untreated cases. In: Marchac D (ed) *Craniofacial surgery. Proceedings of the First International Congress of the International Society of Cranio-maxillo-facial Surgery*, Cannes–La Napoule. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 114–117, 1985

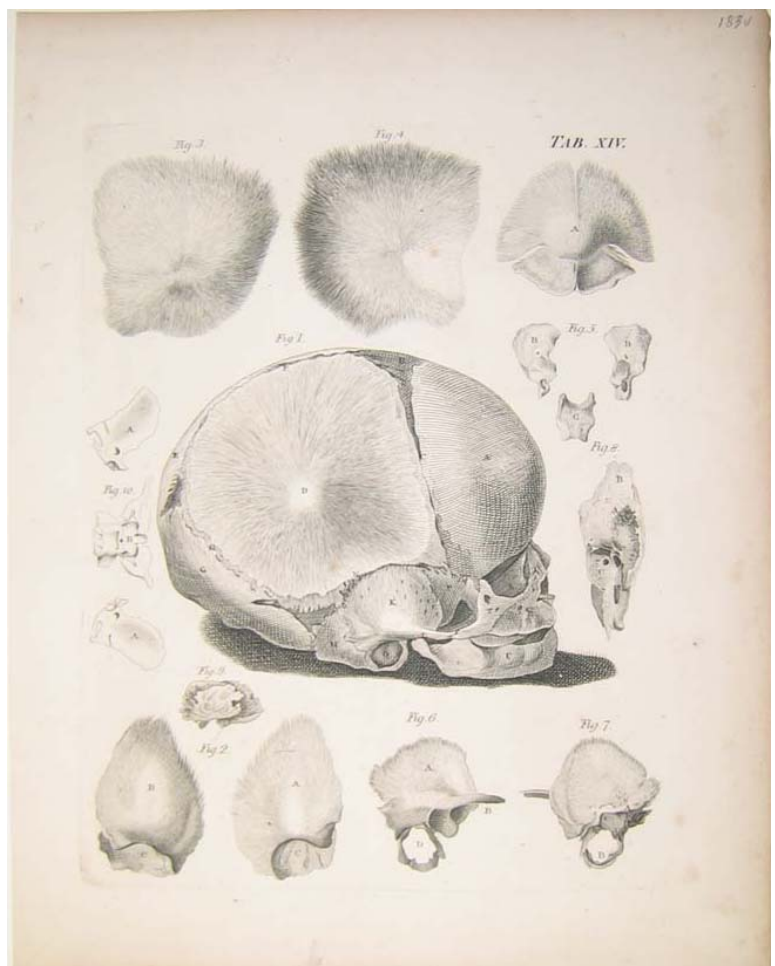
358.- Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg* 85:66–72, 1996

359.- Thompson DNP, Harkness W, Jones B, Gonzalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Childs Nerv Syst* 11:269–275, 1995

- 360.- Whittle IR, Johnston IH, Besser M. Intracranial pressure changes in craniostenosis. *Surg Neurol* 21:367–372, 1984
- 361.- Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 57:370–377, 1982
- 362.- Thompson DNP, Malcolm GP, Jones BM, Harkness WJ, Hayward RD. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 22:235–240, 1995
- 363.- Campbell JW, Albright AL, Losken HW, Biglan AW. Intracranial hypertension after cranial vault decompression for craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 22:270–273, 1995
- 364.- Liasis A, Thompson DA, Hayward R, Nischal KK. Sustained raised intracranial pressure implicated only by pattern reversal visual evoked potentials after cranial vault expansion surgery. *Pediatr Neurosurg* 39:75–80, 2003
- 365.- Fok H, Jones BM, Gault DG, Andar U, Hayward R. Relationship between intracranial pressure and intra-cranial volume in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 45:394–397, 1992
- 366.- Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 90:377–381, 1992
- 367.- Khan SH, Nischal KK, Dean F, Hayward RD, Walker J. Visual outcomes and amblyogenic risk factors in craniosynostotic syndromes: a review of 141 cases. *Br J Ophthalmol* 87:999–1003, 2003
- 368.- Tuite GF, Chong WK, Evanson J, Narita A, Taylor D, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery* 38:272–278, 1996

- 369.- Hockley AD, Wake MJ, Goldin H. Surgical management of craniosynostosis. *Br J Neurosurg* 2:307–314, 1988
- 370.- Wall SA, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Poole MD, Briggs M. Fronto-orbital re-operation in craniosynostosis. *Br J Plast Surg* 47:180–184, 1994
- 371.- Connolly JP, Gruss J, Seto ML, Whelan MF, Ellenbogen R, Weiss A, Buchman SR, Cunningham ML. Progressive postnatal craniosynostosis and increased intracranial pressure. *Plast Reconstr Surg* 113:1313–1323, 2004
- 372.- Szpalski C, Weichman K, Sagebin BS, Warren SM. Need for standard outcome reporting systems in craniosynostosis. *Neurosurg Focus* 31 (2):E1, 2011
- 373.- Bellew M, Liddington M, Chumas P, Russell J. Preoperative and postoperative developmental attainment in patients with sagittal synostosis: 5-year follow-up. *J Neurosurg Pediatrics* 7:121-126, 2011
- 374.- Warschausky S, Angoblado J, Kewman D, Buchman S, Muraszko KM, Azengart A. Early development of infants with untreated metopic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 115:1518-23, 2005
- 375.- Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G. Single-Suture Craniosynostosis: A Review of Neurobehavioral Research and Theory. *J Pediatr Psychology* 29: 651-668, 2004
- 376.- Becker DB, Petersen JD, Kane AA, Craddock MM, Pilgram TK, Marsh JL. Speech, cognitive, and behavioral outcomes in nonsyndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 116:400-7, 2005
- 377.- Cohen SR, Cho DC, Nichols SL, Simms C, Cross KP, Burstein FD. American society of maxillofacial surgeons outcome study: preoperative and postoperative neurodevelopmental findings in single-suture craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 114: 841-7, 2004

- 378.- Kapp-Simon KA, Collet BR , Barr-Schnizel MA, Cradock MM, Buono LA, Pieitila KE, Speltz ML. Behavioral adjustment of toddler and preschool-aged children with single-suture craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 23:269–281, 2007
- 379.- Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, Wrennall JA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL, Meara JG. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Child's Nerv Syst* 28:869–877, 2012
- 380.- Hospital Universitario 12 de Octubre. Memoria Año 2012. http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142398954308&language=es&pagename=Hospital12Octubre%2FPage%2FH12O_contenidoFinal
- 381.- Moylan S, Collee G, Mackensie A, et al: Anaesthetic management in paediatric craniofacial surgery. A review of 126 cases. *Paediatr Anesth* 3:275–281, 1993.
- 382.- Farkas L, Hreczko TA, Katic MJ. Craniofacial norm in North America, caucasians from birth (one year) to young adulthood. In: Farkas LG, ed. *Anthropometry of the Head and Face in Medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press, 241–336, 1994
- 383.- Slomic AM, Bernier JP, Morissette J, Reinier D. A craniometric study of sagittal craniosynostosis (SC). *J Craniofac Genet Dev Biol* 12:49–54, 1992
- 384.- Mutchnick IS1, Maugans TAJ. Nonendoscopic, minimally invasive calvarial vault remodeling without postoperative helmeting for sagittal synostosis. *J Neurosurg Pediatr* 9:222-7, 2012



ANEXO I. ESTADÍSTICA

A.- DESCRIPTIVO GENERAL

1.- Pacientes y sexo (grupo estándar y endoscopia)

SEXO				
SEXO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
H	37	26.81	37	26.81
V	101	73.19	138	100.00

(*) frequency missing = 58 (grupo histórico)

2.- Variables de estudio

Variable	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N	N Miss
PESO	6.85	1.71	3.13	5.75	6.58	7.80	13.00	138	58
EDAD	4.69	2.28	0.30	3.00	4.00	6.00	17.00	196	0
CASCO	1.28	2.30	0.00	0.00	0.00	3.00	9.00	196	0
DÍAS DE INGRESO	9.22	4.28	2.00	7.00	8.00	11.00	28.00	138	58
DÍAS DE UCI	1.89	1.44	0.00	0.00	2.00	3.00	6.00	196	0
IP PREOP	71.90	28.12	23.00	47.00	69.50	95.00	136.00	138	58
AP PREOP	109.17	41.83	37.00	73.00	102.00	143.00	214.00	138	58
IC PREOP	64.50	4.48	53.60	62.00	64.00	67.00	80.00	196	0
IP 6 MESES	83.20	29.81	13.00	60.00	79.50	108.00	150.00	138	58
AP 6 MESES	110.25	41.13	17.00	78.00	102.50	144.00	201.00	138	58
IC 6 MESES	75.81	4.67	62.30	73.00	76.00	79.00	89.00	138	58
IP 2 AÑO	81.25	26.39	35.00	63.00	76.50	98.00	147.00	138	58
AP 2 AÑO	107.04	36.29	46.00	80.00	100.00	127.00	202.00	138	58
IC 2 AÑO	74.37	5.90	58.00	70.00	74.00	79.00	88.00	196	0
T QX	129.01	52.94	25.00	90.00	120.00	165.00	315.00	138	58
CONCENTRADO INTRAOP	107.70	128.03	0.00	0.00	75.00	182.50	700.00	196	0
CONCENTRADO POSTOP	63.03	78.70	0.00	0.00	0.00	110.00	390.00	195	1
HCTO PREOP	33.59	3.20	23.40	31.30	33.40	35.50	40.90	138	58
HCTO INTRAOP	24.18	3.50	13.10	21.80	24.10	26.60	32.20	138	58
HCTO POSTOP	33.27	4.81	21.30	30.10	33.60	36.10	47.00	138	58
HB PREOP	11.40	1.14	8.20	10.70	11.40	12.20	14.60	138	58
HB INTRAOP	7.80	1.14	4.70	7.00	7.80	8.50	11.10	138	58
HB POSTOP	11.52	3.21	7.40	10.20	11.40	12.30	35.20	138	58

3.- Técnica empleada

clave_grupo	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	86	43.88	86	43.88
2	52	26.53	138	70.41
3	58	29.59	196	100.00

grupo 1. técnica estándar; grupo 2. técnica endoscópica; grupo 3. grupo histórico

TECNICA				
TECNICA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Abierta	144	73.47	144	73.47
Endoscópica	2	1.02	146	74.49
Endoscópica	50	25.51	196	100.00

4.- Cirujanos (*) (grupo estándar y endoscopia)

CIRUJANO				
CIRUJANO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Cirujano C	1	0.72	1	0.72
Cirujano A	74	53.62	75	54.35
Cirujano B	63	45.65	138	100.00

(*) frequency missing 58 (grupo histórico)

5.- Lugares de procedencia de los pacientes

REGIÓN				
REGIÓN	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Albacete	1	0.72	1	0.72
Alicante	3	2.17	4	2.90
Asturias	6	4.35	10	7.25
Badajoz	10	7.25	20	14.49
Burgos	9	6.52	29	21.01
Ciudad Real	1	0.72	30	21.74
Cuenca	6	4.35	36	26.09
Cáceres	6	4.35	42	30.43
Córdoba	1	0.72	43	31.16
Guipúzcoa	1	0.72	44	31.88
León	1	0.72	45	32.61
Madrid	56	40.58	101	73.19
Palencia	3	2.17	104	75.36
Salamanca	2	1.45	106	76.81
Santander	3	2.17	109	78.99
Segovia	1	0.72	110	79.71
Sta. Cruz de Tenerife	1	0.72	111	80.43
Tenerife	4	2.90	115	83.33
Teruel	1	0.72	116	84.06
Toledo	2	1.45	118	85.51
Valladolid	16	11.59	134	97.10
Vizcaya	1	0.72	135	97.83
Zaragoza	3	2.17	138	100.00

(*) frequency missing 58 (grupo histórico)

6.- Empleo de ortesis craneal (casco)

CASCO				
CASCO (meses)	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	145	73.98	145	73.98
2	1	0.51	146	74.49
3	9	4.59	155	79.08
4	11	5.61	166	84.69
5	11	5.61	177	90.31
6	14	7.14	191	97.45
7	3	1.53	194	98.98
9	2	1.02	196	100.00

7.- Transfusión de hemoderivados

CONCENTRADO DE HEMATÍES				
HEMODERIVADOS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	133	67.86	133	67.86
0	63	32.14	196	100.00

PLASMA				
PLASMA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	196	100.00	196	100.00

PLASMA INTRAOP				
PLASMA INTRAOP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	196	100.00	196	100.00

PLASMA POSTOP				
PLASMA POSTOP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	196	100.00	196	100.00

(-1) SI; (0) NO

8.- Estudios de imagen realizados

(-1) SI; (0) NO

FOTOS PREOP				
FOTOS PREOP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	89	45.41	89	45.41
0	107	54.59	196	100.00

FOTOS POSTOP				
FOTOS POSTOP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	96	48.98	96	48.98
0	100	51.02	196	100.00

RX PRE				
RX PRE	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	74	37.76	74	37.76
0	122	62.24	196	100.00

RX POST				
RX POST	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	81	41.33	81	41.33
0	115	58.67	196	100.00

TC PRE				
TC PRE	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	86	43.88	86	43.88
0	110	56.12	196	100.00

TC POSTOP				
TC POSTOP	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	63	32.14	63	32.14
0	133	67.86	196	100.00

9.- Distribución por edades

Table of EDAD by edad_grupo					
EDAD(EDAD)	edad_grupo				Total
Frequency	1	2	3	4	
0.3	2	0	0	0	2
1	1	0	0	0	1
2	11	0	0	0	11
2.5	4	0	0	0	4
3	50	0	0	0	50
3.5	0	2	0	0	2
4	0	40	0	0	40
4.5	0	0	4	0	4
5	0	0	32	0	32
6	0	0	13	0	13
6.5	0	0	0	3	3
7	0	0	0	11	11
7.5	0	0	0	1	1
8	0	0	0	8	8
9	0	0	0	7	7
10	0	0	0	1	1
11	0	0	0	5	5
17	0	0	0	1	1
Total	68	42	49	37	196

10.- Complicaciones

COMPLICACIONES				
COMPLICACIONES	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
-1	59	30.10	59	30.10
0	137	69.90	196	100.00

B. COMPARACIÓN POR GRUPOS

TECNICA	N Obs	Variable	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N	N Miss
Abierta	144	CONCENTRADO POSTOP	68.42	84.76	0.00	0.00	0.00	122.50	390.00	144	0
		diflC_1opre	8.75	5.80	-4.00	4.00	8.00	12.50	27.00	144	0
		IC 2 AÑO	73.08	5.60	58.00	70.00	72.00	77.00	88.00	144	0
		IC PREOP	64.33	4.04	54.00	62.00	64.00	67.00	76.00	144	0
Endoscópica	52	CONCENTRADO POSTOP	46.87	56.08	0.00	0.00	17.50	100.00	200.00	52	0
		diflC_2opre	12.97	7.43	-1.00	6.75	12.85	18.55	28.30	52	0
		IC 2 AÑO	77.94	5.22	67.00	74.00	79.00	81.50	86.50	52	0
		IC PREOP	64.97	5.54	53.60	62.00	64.30	69.00	80.00	52	0

TECNICA	N Obs	Variable	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N	N Miss
Abierta	86	CONCENTRADO POSTOP	114.57	82.08	0.00	50.00	110.00	180.00	390.00	86	0
		diflC_1opre	9.97	6.01	-4.00	5.00	10.00	14.00	22.00	86	0
		IC 2 AÑO	75.28	4.78	62.00	72.00	76.00	79.00	88.00	86	0
		IC PREOP	65.31	3.95	56.00	62.00	65.00	67.00	76.00	86	0
		difHCTO_preint	10.20	4.22	0.90	7.20	9.50	13.20	21.20	86	0
		HCTO PREOP	33.93	3.11	23.40	32.30	33.90	35.80	40.90	86	0
		HCTO INTRAOP	23.72	3.34	15.20	21.60	24.00	26.10	31.60	86	0
		difHB_preint	3.82	1.32	1.40	2.80	3.80	4.80	7.40	86	0
		HB PREOP	11.52	1.01	8.80	10.90	11.60	12.10	14.00	86	0
		HB INTRAOP	7.70	1.11	4.80	6.90	7.70	8.50	10.20	86	0
Endoscópica	52	CONCENTRADO POSTOP	46.87	56.08	0.00	0.00	17.50	100.00	200.00	52	0
		diflC_2opre	12.97	7.43	-1.00	6.75	12.85	18.55	28.30	52	0
		IC 2 AÑO	77.94	5.22	67.00	74.00	79.00	81.50	86.50	52	0
		IC PREOP	64.97	5.54	53.60	62.00	64.30	69.00	80.00	52	0
		difHCTO_preint	8.10	4.81	-3.30	4.15	8.30	10.85	22.60	52	0
		HCTO PREOP	33.04	3.30	27.00	30.50	32.80	35.05	40.30	52	0
		HCTO INTRAOP	24.94	3.66	13.10	21.90	25.10	27.00	32.20	52	0
		difHB_preint	3.25	1.68	-0.20	2.05	3.10	4.35	7.60	52	0
		HB PREOP	11.22	1.33	8.20	10.50	11.05	12.20	14.60	52	0
		HB INTRAOP	7.97	1.17	4.70	7.25	7.90	8.70	11.10	52	0

1.- Concentrado de hematíes intraoperatorio

Analysis Variable : CONCENTRADO INTRAOP CONCENTRADO INTRAOP										
TECNICA	N Obs	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N	N Miss
Abierta	144	118.51	140.45	0.00	0.00	80.00	200.00	700.00	144	0
Endoscópica	52	77.79	78.24	0.00	0.00	65.00	125.00	355.00	52	0

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable CONCENTRADO INTRAOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	144	14533.50	14184.0	337.321164	100.927083
Endoscópica	52	4772.50	5122.0	337.321164	91.778846
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.3021

Analysis Variable : CONCENTRADO INTRAOP CONCENTRADO INTRAOP										
TECNICA	N	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N	Miss
Abierta	86	198.43	130.91	0.00	100.00	190.00	250.00	700.00	86	0
Endoscópica	52	77.79	78.24	0.00	0.00	65.00	125.00	355.00	52	0

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable CONCENTRADO INTRAOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	7283.50	5977.0	226.621696	84.691860
Endoscópica	52	2307.50	3614.0	226.621696	44.375000
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

2.- Concentrado de hematíes postoperatorio

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable CONCENTRADO POSTOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	7078.50	5977.0	224.270169	82.308140
Endoscópica	52	2512.50	3614.0	224.270169	48.317308
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

3.- Hemoglobina preoperatoria

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HB PREOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	6357.50	5977.0	227.477269	73.924419
Endoscópica	52	3233.50	3614.0	227.477269	62.182692
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0971

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz

4.- Hemoglobina intraoperatoria

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HB INTRAOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	5690.50	5977.0	227.429172	66.168605
Endoscópica	52	3900.50	3614.0	227.429172	75.009615
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.2107

5.- Diferencia [*Hb preop/Hb postop*]

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable difHB_preint Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	6487.50	5977.0	227.565118	75.436047
Endoscópica	52	3103.50	3614.0	227.565118	59.682692
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0266

6.- Hematocrito preoperatorio

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HCTO PREOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	6401.50	5977.0	227.567197	74.436047
Endoscópica	52	3189.50	3614.0	227.567197	61.336538
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0646

7.- Hematocrito intraoperatorio

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HCTO INTRAOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	5577.0	5977.0	227.555243	64.848837
Endoscópica	52	4014.0	3614.0	227.555243	77.192308
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0814

8.- Diferencia [Hcto pre/Hcto intra]

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable difC_1opre Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	144	12920.0	14184.0	350.239661	89.722222
Endoscópica	52	6386.0	5122.0	350.239661	122.807692
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0004

9.- Relación [peso] con otras variables

a) Abierta y endoscópica combinada

Simple Statistics ---- TODOS LOS INDIVIDUOS excepto H							
Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum	Label
PESO	138	6.85264	1.71130	945.66500	3.12500	13.00000	PESO
HCTO INTRAOP	138	24.18333	3.50282	3337	13.10000	32.20000	HCTO INTRAOP
HCTO POSTOP	138	33.26580	4.81172	4591	21.30000	47.00000	HCTO POSTOP
HB INTRAOP	138	7.80000	1.13543	1076	4.70000	11.10000	HB INTRAOP
HB POSTOP	138	11.52319	3.21462	1590	7.40000	35.20000	HB POSTOP

Pearson Correlation Coefficients, N = 138 Prob > r under H0: Rho=0					
	PESO	HCTO INTRAOP	HCTO POSTOP	HB INTRAOP	HB POSTOP
PESO	1.00000	0.08383	-0.06413	0.14153	-0.02619
		0.3283	0.4549	0.0978	0.7604

b) Abierta

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz

Simple Statistics --- TECNICA ABIERTA							
Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum	Label
PESO	86	7.44151	1.66754	639.97000	4.45000	13.00000	PESO
HCTO INTRAOP	86	23.72442	3.34143	2040	15.20000	31.60000	HCTO INTRAOP
HCTO POSTOP	86	33.08721	4.22975	2846	21.30000	42.80000	HCTO POSTOP
HB INTRAOP	86	7.69651	1.10650	661.90000	4.80000	10.20000	HB INTRAOP
HB POSTOP	86	11.69419	3.79363	1006	7.40000	35.20000	HB POSTOP

Pearson Correlation Coefficients, N = 86 Prob > r under H0: Rho=0					
	PESO	HCTO INTRAOP	HCTO POSTOP	HB INTRAOP	HB POSTOP
PESO	1.00000	0.19390	-0.01847	0.22475	-0.06449
PESO		0.0736	0.8659	0.0375	0.5552

c) Endoscópica

Simple Statistics ---- Técnica Endoscópica							
Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum	Label
PESO	52	5.87875	1.29639	305.69500	3.12500	10.00000	PESO
HCTO INTRAOP	52	24.94231	3.66180	1297	13.10000	32.20000	HCTO INTRAOP
HCTO POSTOP	52	33.56115	5.67746	1745	23.40000	47.00000	HCTO POSTOP
HB INTRAOP	52	7.97115	1.17245	414.50000	4.70000	11.10000	HB INTRAOP
HB POSTOP	52	11.24038	1.90852	584.50000	7.50000	15.50000	HB POSTOP

Pearson Correlation Coefficients, N = 52 Prob > r under H0: Rho=0					
	PESO	HCTO INTRAOP	HCTO POSTOP	HB INTRAOP	HB POSTOP
PESO	1.00000	0.15978	-0.09928	0.21071	-0.06373
PESO		0.2579	0.4838	0.1338	0.6535

10.- Días de ingreso

a) UCI

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable DÍAS DE UCI Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Endoscópica	52	5011.0	5122.0	338.018717	96.365385
Abierta	144	14295.0	14184.0	338.018717	99.270833
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.7441

b) Totales

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable DIAS DE INGRESO Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Endoscópica	52	2181.50	3614.0	226.297115	41.951923
Abierta	86	7409.50	5977.0	226.297115	86.156977
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

11.- Complicaciones

Table of TECNICA by COMPLICACIONES			
TECNICA(TECNICA)	COMPLICACIONES(COMPLICACIONES)		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct			
	-1	0	
Abierta	48	96	144
Endoscópica	11	41	52
Total	59	137	196 100.00

(-1) SI; (0) NO

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.6934	0.1008

12.- Relación peso/transfusión de hemoderivados

Simple Statistics							
Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum	Label
PESO	138	6.85264	1.71130	945.66500	3.12500	13.00000	PESO
CONCENTRADO INTRAOP	196	107.70408	128.02678	21110	0	700.00000	CONCENTRADO INTRAOP
CONCENTRADO POSTOP	195	63.02564	78.69597	12290	0	390.00000	CONCENTRADO POSTOP

Pearson Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations			
	PESO	CONCENTRADO INTRAOP	CONCENTRADO POSTOP
PESO	1.00000	0.32447	0.21617
PESO		0.0001	0.0112
	138	138	137

C. INDICE CEFÁLICO

1.- IC preoperatorio

a) Abierta + Histórico vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable IC PREOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	144	13935.0	14184.0	349.619735	96.770833
Endoscópica	52	5371.0	5122.0	349.619735	103.288462
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.4781

b) Abierta vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable IC PREOP Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	6075.0	5977.0	227.113817	70.639535
Endoscópica	52	3516.0	3614.0	227.113817	67.615385
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.6684

2.- IC postoperatorio 2 años

a) Histórica +abierta vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable IC 2 AÑO Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	144	12392.0	14184.0	350.031789	86.055556
Endoscópica	52	6914.0	5122.0	350.031789	132.961538
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

b) Abierta vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable IC 2 AÑO Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	5280.50	5977.0	227.189052	61.401163
Endoscópica	52	4310.50	3614.0	227.189052	82.894231
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0026

3.- Diferencia IC preop/postop

a) Histórica + abierta vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable difIC 2opre Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	144	12920.0	14184.0	350.239661	89.722222
Endoscópica	52	6386.0	5122.0	350.239661	122.807692
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0004

b) Abierta vs endoscópica

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable difIC 2opre Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Abierta	86	5462.50	5977.0	227.422931	63.517442
Endoscópica	52	4128.50	3614.0	227.422931	79.394231
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0254

4.- Variabilidad del IC entre preop y 6 meses

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable difLC_1o6m Classified by Variable TECNICA					
TECNICA	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Endoscópica	52	4765.0	3614.0	225.773882	91.634615
Abierta	86	4826.0	5977.0	225.773882	56.116279
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

D. CIRUJANOS CASE-VOLUME

CIRUJANO	N Obs	Variable	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	N
Cirujano A	74	HCTO INTRAOP	0	24.76	3.45	15.50	22.10	24.60	27.00	32.20	74
		HB INTRAOP	0	7.99	1.15	5.20	7.30	7.80	8.70	11.10	74
		CONCENTRADO INTRAOP	0	117.97	114.17	0.00	50.00	100.00	200.00	700.00	74
		CONCENTRADO POSTOP	1	66.88	72.11	0.00	0.00	50.00	110.00	250.00	73
		HCTO POSTOP	0	33.83	4.83	23.40	30.80	34.30	37.20	45.00	74
		HB POSTOP	0	12.01	4.11	7.50	10.40	11.75	12.60	35.20	74
		totaldias	0	10.66	5.16	3.00	8.00	10.00	12.00	30.00	74
		DIAS DE INGRESO	0	8.19	4.57	2.00	6.00	7.00	9.00	28.00	74
		DÍAS DE UCI	0	2.47	1.01	1.00	2.00	2.00	3.00	6.00	74
Cirujano B	63	HCTO INTRAOP	0	23.58	3.47	13.10	21.60	24.00	25.60	32.00	63
		HB INTRAOP	0	7.60	1.07	4.70	6.90	7.70	8.30	10.00	63
		CONCENTRADO INTRAOP	0	194.13	132.70	0.00	100.00	170.00	290.00	550.00	63
		CONCENTRADO POSTOP	0	116.00	82.05	0.00	50.00	110.00	180.00	390.00	63
		HCTO POSTOP	0	32.61	4.78	21.30	29.80	33.00	35.20	47.00	63
		HB POSTOP	0	10.97	1.53	7.40	9.90	11.00	11.90	15.50	63
		totaldias	0	13.41	3.91	6.00	11.00	13.00	15.00	25.00	63
		DIAS DE INGRESO	0	10.48	3.60	4.00	8.00	10.00	12.00	21.00	63
		DÍAS DE UCI	0	2.94	0.69	2.00	2.00	3.00	3.00	5.00	63

1.- Hematocrito intraoperatorio

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HCTO INTRAOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	3897.50	4347.0	231.500772	61.865079
Cirujano A	74	5555.50	5106.0	231.500772	75.074324
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0545

2.- Hemoglobina intraoperatoria

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HB INTRAOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	3925.0	4347.0	231.369683	62.301587
Cirujano A	74	5528.0	5106.0	231.369683	74.702703
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0707

3.- Hb postoperatoria (al alta)

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HB POSTOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	3823.0	4347.0	231.466723	60.682540
Cirujano A	74	5630.0	5106.0	231.466723	76.081081
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0253

4.- Hcto postoperatorio (al alta)

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable HCTO POSTOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	3923.50	4347.0	231.525360	62.277778
Cirujano A	74	5529.50	5106.0	231.525360	74.722973
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0699

5.- Transfusión intraoperatoria

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable CONCENTRADO INTRAOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	5163.50	4347.0	230.551201	81.960317
Cirujano A	74	4289.50	5106.0	230.551201	57.966216
Average scores were used for ties.					

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0005

6.- Transfusión postoperatoria

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable CONCENTRADO POSTOP Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	5118.50	4315.50	225.895686	81.246032
Cirujano A	73	4197.50	5000.50	225.895686	57.500000
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0005

7.- Días de ingreso

a) Total días

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable totaldias Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	5404.0	4347.0	230.740506	85.777778
Cirujano A	74	4049.0	5106.0	230.740506	54.716216
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

b) Días en planta

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable DIAS DE INGRESO Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	5396.50	4347.0	230.217232	85.658730
Cirujano A	74	4056.50	5106.0	230.217232	54.817568
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	<.0001

c) Días en UCI

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable DÍAS DE UCI Classified by Variable CIRUJANO					
CIRUJANO	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Cirujano B	63	5053.50	4347.0	216.448486	80.214286
Cirujano A	74	4399.50	5106.0	216.448486	59.452703
Average scores were used for ties.					

Wilcoxon Two-Sample Test	
Two-Sided Pr > Z	0.0014

8.- Complicaciones

Table of CIRUJANO by COMPLICACIONES			
CIRUJANO(CIRUJANO)	COMPLICACIONES(COMPLICACIONES)		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	-1	0	
Cirujano A	24	50	74
	17.52	36.50	54.01
	32.43	67.57	
	41.38	63.29	
Cirujano B	34	29	63
	24.82	21.17	45.99
	53.97	46.03	
	58.62	36.71	
Total	58	79	137
	42.34	57.66	100.00
Frequency Missing = 58			

(-1) SI; (0) NO

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	6.4649	0.0110

9.- Resultado cosmético

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	FRECUENCIAS OBSERVADA									
2		ABIERTA	ENDOSCOPICA	TOTAL						
3	EXCELENTE	30	31	61	0,44					
4	BUENO	37	12	49	0,35					
5	REGULAR	10	6	16	0,11					
6	MALO	9	3	12	0,08					
7	Total	86	52	138						
8										
9										
10	FRECUENCIAS ESPERADAS						Cálculo fórmula			
11		ABIERTA	ENDOSCOPICA				ABIERTA	ENDOSCOPICA		
12	EXCELENTE	37,84	22,8	60,64			EXCELENTE	1,31	2,61	3,92
13	BUENO	30,1	18,2	48,3			BUENO	1,17	2	3,17
14	REGULAR	9,46	5,72	15,18			REGULAR	0,03	0,04	0,07
15	MALO	6,88	4,16	11,04			MALO	0,59	0,25	0,84
16		85,28	51,88	137,16					CHI CUADRADO	8
17										

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-square	3	8	0,05

ANEXO II. DOCUMENTOS

Unidad Cirugía Craneofacial

Sección de Neurocirugía Pediátrica

Sección de Cirugía Maxilofacial Infantil



Autorización para la realización de fotografías y su publicación, con fines científicos y de forma anónima.

D _____ con DNI _____
padre/madre/tutor del paciente _____

Autorizo por la presente a que las fotos o los estudios de imagen (neurorradiológicos y/o anatomo-patológicos) realizadas a _____
_____ puedan ser publicadas o presentadas con fines científicos en revistas médicas o congresos médicos.

Por el presente documento se garantiza el anonimato del paciente. Las fotografías realizadas quedarán archivadas en la historia clínica del paciente para valoración de la evolución clínica del mismo. En caso de publicación se respetará el anonimato mediante la ocultación de los datos de filiación y de los rasgos reconocibles.

Madrid de 20_

Denegación del consentimiento

D _____ con DNI _____
padre/madre/tutor del paciente _____

Madrid de 20_



Akhenaton (1353-1336 a.C)

**TRATAMIENTO
ENDOSCÓPICAMENTE ASISTIDO
DE LA SINOSTOSIS SAGITAL
PRECOZ
(ESCAFOCEFALIA)**

JOSÉ HINOJOSA MENA-BERNAL

Diciembre 2014

GRAFICOS

PIONEER CRANIECTOMY FOR RELIEF OF
MENTAL IMBECILITY DUE TO PREMA-
TURE SUTURAL CLOSURE AND
MICROCEPHALUS.

BY L. C. LANE, M.D.,

PROFESSOR OF SURGERY COOPER MEDICAL COLLEGE, SAN FRANCISCO, CAL.

Early in the month of August, 1888, I received a letter from a lady residing in the interior of California, stating that she desired to consult me concerning her infant, then nearly 9 months of age, which presented signs of mental imbecility. At the time appointed for the consultation, the lady presented herself with her infant. The child, otherwise in good health and well nourished, was decidedly microcephalic. The cranium was symmetrical, and only deviated from normal type in the smallness of its volume. The mother stated that at birth the anterior fontanelle was wholly closed, and the posterior one nearly so.

Figura 1. El crecimiento se encuentra inhibido perpendicularmente a la sutura afectada (\Rightarrow). El crecimiento compensador es máximo en las suturas adyacentes (\Uparrow), lo que origina una abombamiento frontal y occipital en el caso de la escafocefalia.

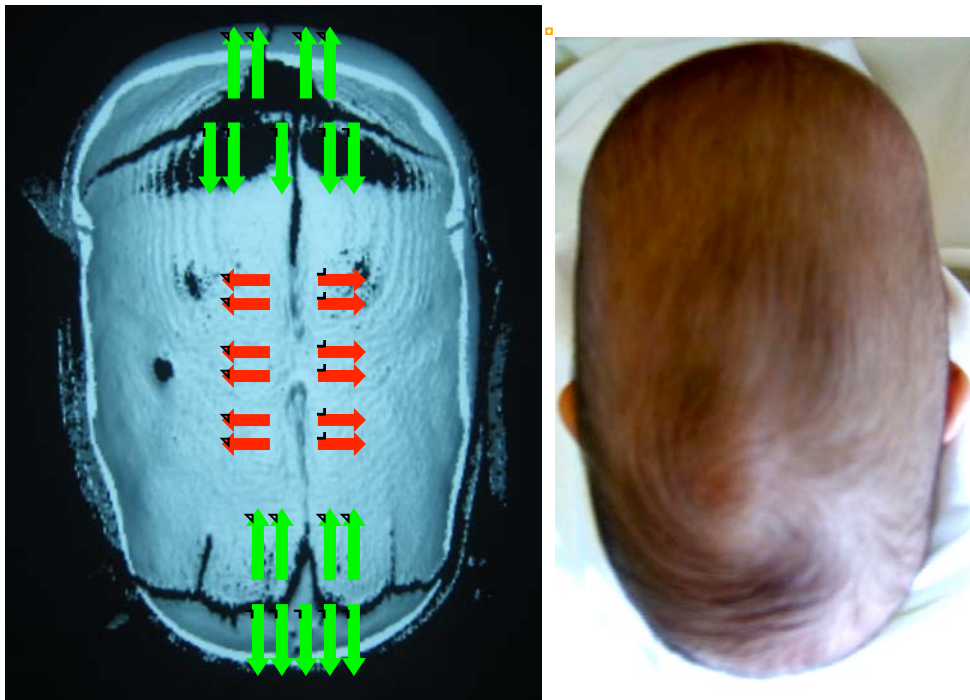


Figura 2. El crecimiento compensador en la sutura adyacente es simétrico, si ésta es paralela a la sutura fusionada (regla n° 2). Si la sutura es perpendicular, el crecimiento compensador se produce principalmente desde el hueso distal (regla n° 3).

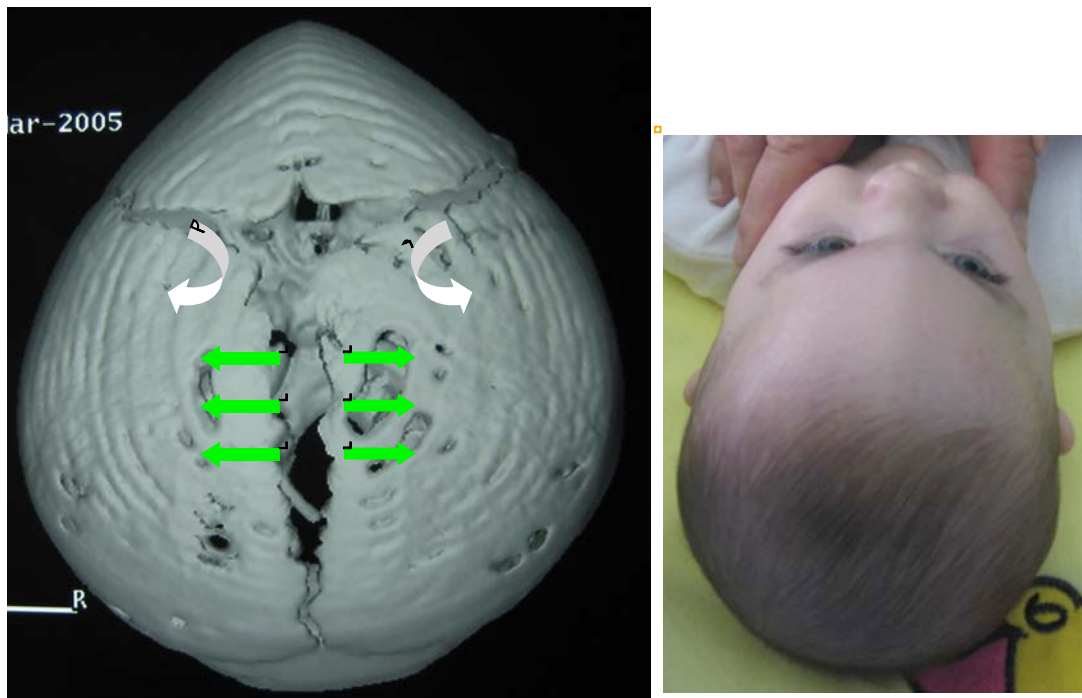


Tabla 1. Cierre de las suturas en el hombre (9)

Sutura	Inicio del cierre (años)
<i>Craneales</i>	
Metópica*	2
Sagital	22
Coronal	24
Lambdaidea	26
Escamosa	35-39
Esfenofrontal	22
Esfenoparietal	29
Esfenotemporal	28-32
Mastoidea-occipital	26-30
<i>Faciales</i>	
Palatina	30-35
Frontomaxilar	68-71
Frontocigomática	72
Cigomático-temporal	70-71
Cigomático-maxilar	70-72
Frontonasal	68
Nasomaxilar	68
-	

* Generalmente se completa el cierre hacia los tres años. En un 10% de los humanos permanece abierta durante toda la vida.

Tabla 2. Valoración de los efectos biológicos de las fuerzas mecánicas aplicadas sobre las suturas

Autor y tipo de estudio	Resultados
Behrents y cols (31) Análisis del gradiente de estrés y separación de la sutura sagital sujeta a contracción muscular isotónica en <i>Maccaca mulata</i>	Medida de la separación de suturas
Green y cols (32) Explantación de suturas coronales en conejos neonatales sometidas a estrés <i>in Vitro</i>	Inmunoprecipitación de metaloproteinasa colagenasa e inhibidor tisular metaloproteasa en los bordes óseos, correspondiente a zonas de proliferación celular
Hickory y Nanda (33) Fuerzas tensiles a través de a sutura sagital de rata <i>in vitro</i> .	Aumento de la liberación de fibroblastos en fase S en respuesta las fuerzas de compresión (↑ captación [3H]-timidina en la sutura)
Meikle y cols (34) Aplicación de fuerzas a suturas coronales explantadas de conejo.	Aumento de la síntesis de proteínas, colágeno, contenido en DNA y colágeno tipo III
Miyawaki y Forbes (35) Fuerza expansiles mediante muelles sobre la sutura sagital en ratas.	Aumento de proteínas en la sutura, ↑ actividad de la fosfatasa alcalina e influjo de trasudado
Mörndal (36) Fuerzas expansiles aplicadas a la sutura interpremaxilar en ratas hembra de 45 días	Máxima actividad de síntesis de DNA tras 27 hs y disminución posterior hasta plateau a 36 hs
Southard y Forbes (37) Expansión de la sutura interpremaxilar en ratas	Aumento significativo de incorporación de [3H]-prolina y actividad de fosfatasa alcalina
Steenvoorden y cols (38) Acción de muelles sobre sutura sagital en ratas	Aumento significativo de incorporación de [3H]-prolina y del volumen de la sutura
Yen y cols (19) Efecto del gradiente de fuerza sobre tipo de colágeno	Aumento del colágeno tipo III proporcional al nivel de fuerza aplicada y al grado de expansión de la sutura
Yen y cols (20) Estrés continuo sobre los fibroblastos de la sutura sagital del ratón <i>in vitro</i>	Aumento del colágeno tipo III
Modificado de Cohen (7)	

Figura 3. Banda de silastic implantada en una cirugía previa en un paciente con craneosinostosis coronal. Reintervenido por el autor mediante una nueva remodelación fronto-orbitaria por un mal resultado inicial en la primera cirugía. Obsérvese el crecimiento de hueso hasta englobar por completo la banda de silastic. El TC muestra una osificación completa de la osteotomía coronal.

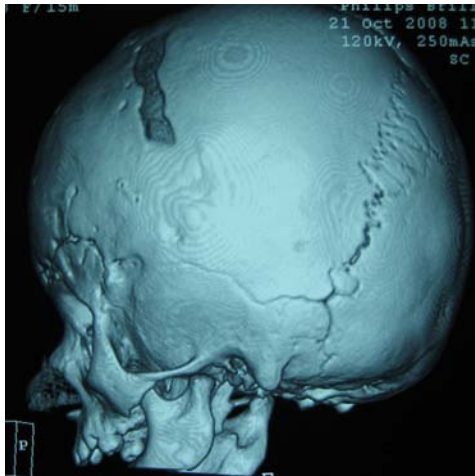
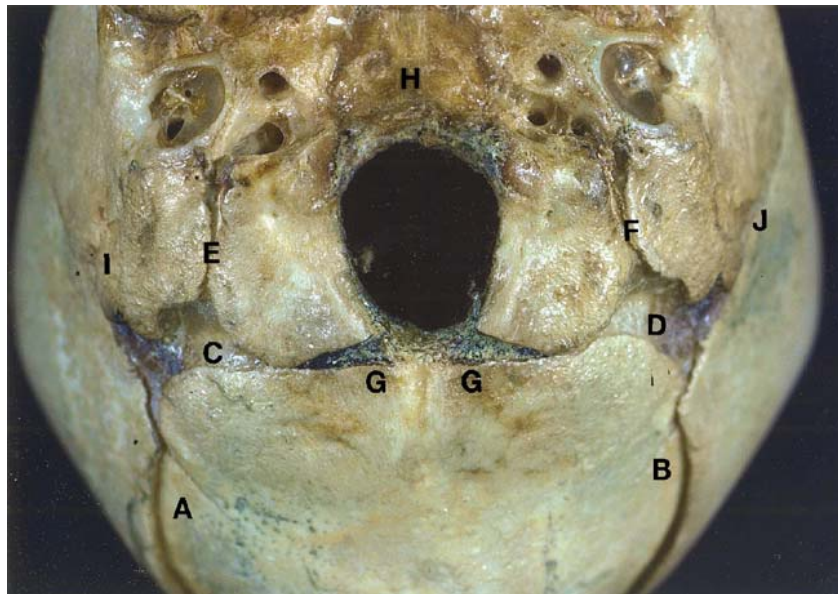
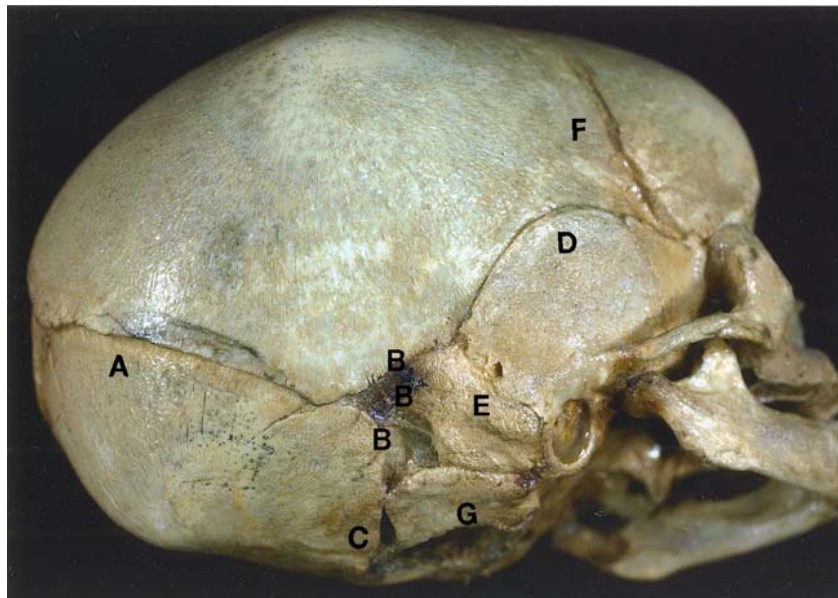


Figura 4. Descripción de las suturas de la base craneal.

[Tomado con permiso de Goodrich JT (46)]



Vista inferior del cráneo infantil. A. sutura lambdoidea derecha, B. sutura lambdoidea izquierda, C. fontanela postero-lateral derecha, D. fontanela postero-lateral izquierda, E. sutura petro-occipital derecha, F. sutura petro-occipital izquierda, G. sincondrosis basicraneal, H. clivus, I. sutura escamosa derecha, J. sutura escamosa izquierda



Vista inferolateral del cráneo infantil. A. sutura lambdoidea derecha, B. fontanela postero-lateral, C. sutura petro-occipital, D. sutura escamosa, E. sutura escamoso-mastoidea, F. sutura coronal derecha, G. sincondrosis basicraneal

Figura 5. Inicio y progresión del cierre de la sutura sagital, coronal y metópica. En línea
 continúa la parte sinostosa de la sutura. En punteado, la porción de sutura permeable

(43)

SINOSTOSIS SAGITAL

Edad (meses)	Anterior	Posterior
-1
0,5
1
1
2,5
2,5
2,5
3
3
4
5,5
10
18
21

SINOSTOSIS CORONAL

	Superior	Inferior
1
1
1

SINOSTOSIS METÓPICA

	Superior	Inferior
3
6

Figura 6. Gemelos, producto de una gestación múltiple monocorial biamniótica. Uno de ellos padece una escafocefalia, fue intervenida con una técnica de suturectomía sagital y multifragmentación ósea mientras que el otro presenta una morfología craneal normal.



Aspecto postoperatorio de los gemelos

Figura 7. Esquema de la distribución de los genes activos en la suturas craneales en desarrollo (tomado de (149). Rice et al.)

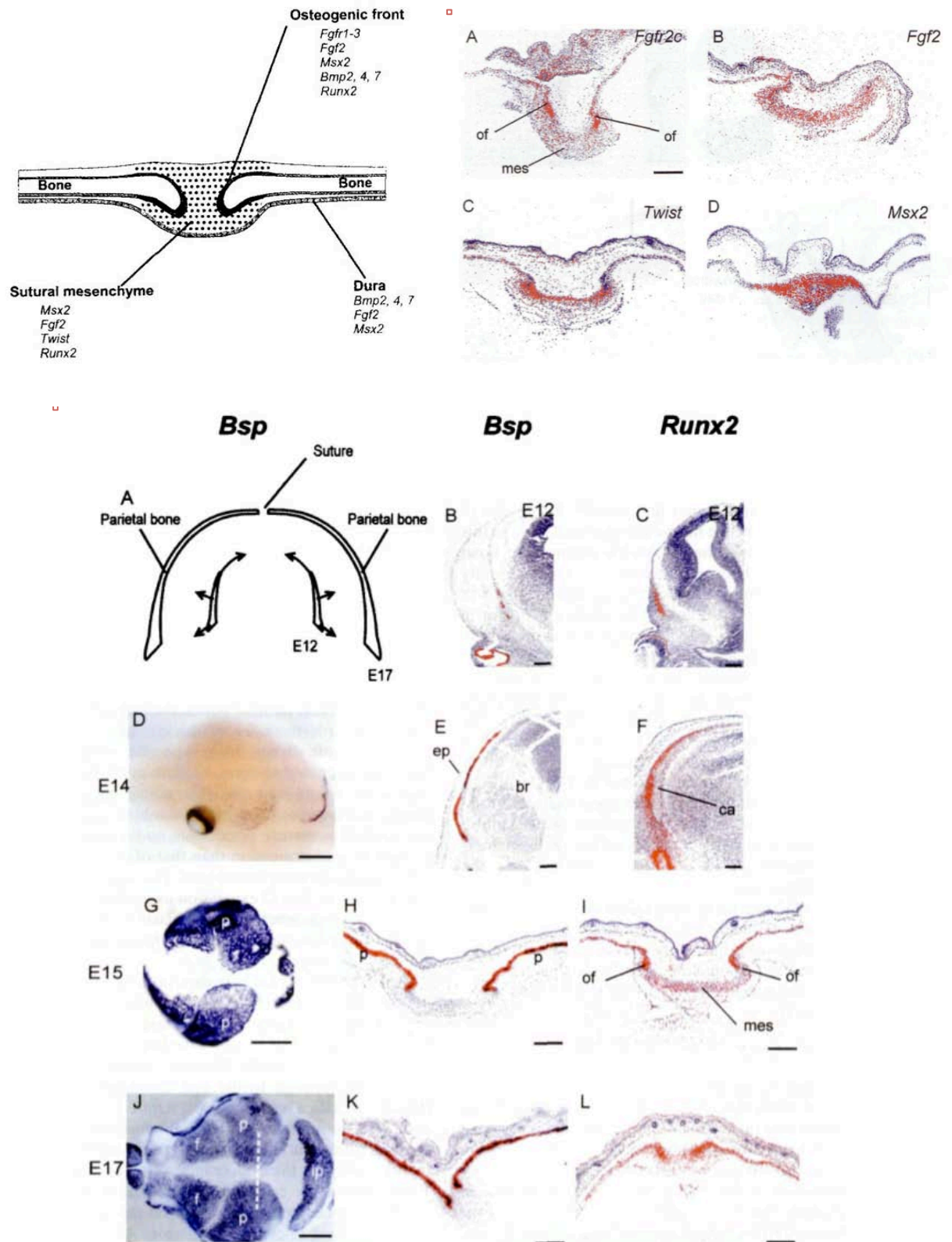


Figura 8. Diagrama de flujo propuesto por el grupo de Oxford para el estudio genético molecular de las craneosinostosis (152)

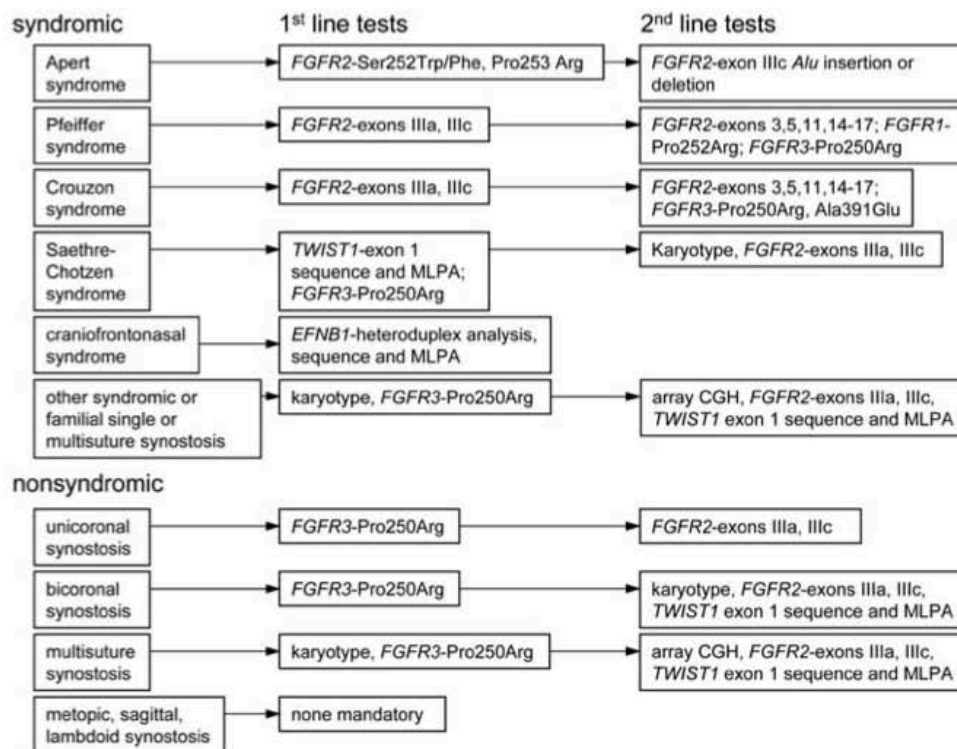


Tabla 3. Síndromes descritos que pueden asociar una escafocefalia entre sus manifestaciones fenotípicas.

SINDROME	LOCALIZACIÓN	FENOTIPO	FENOTIPO N° MIM	GEN/LOCUS	GEN/LOCUS N° MIM
ESCAFOCEFALIA RETRUSIÓN MAXILAR Y RETRASO INTELECTUAL	10q26.13	Escafocefalia, retrusión maxilar y retraso intelectual	609579	FGFR2	176943
FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (FGFR2)	10q26.13	Escafocefalia y anomalía de Axenfeld-Rieger		FGFR2	176943
CRANIO SINOSTOSIS 1 (CRS1)	7p21.1	Craneoestenosis tipo 1	123100	TWIST1	601622

MIOPATÍA CONGÉNITA COMPTON-NORTH	12q12	Miopatía congénita	612540	CNTN1	600016
DISPLASIA CRANEO-ECTODÉRMICA TIPO 3 (CED 3)	14q24.3	Displasia craneoecto- dérmica. Síndrome de Senssenbrener	614099	IFT43	614068
SÍNDROME DE GREIG CÉFALO-POLISINDACTILIA	7p14.1	Síndrome de Greig. Polisindactilia con escafocefalia e hipertelorismo	175700	GLI3	165240
DEFICIT DE PROTEÍNA D-BIFUNCIONAL	5q23.1	Trastorno de la β -oxidación peroxisomal de ácidos grasos	261515	HSD17B4	601860
SÍNDROME ACORRENO-MANDIBULAR		Malformación renales, en miembros e hipoplasia mandibular			200980
SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL TIPO 2	Xp22.2	Anomalías craneofaciales, hipertelorismo defectos en miembros, anomalías genitourinarias	300209	OFD1	300170
SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF		Braquicefalia, microftalmia, anomalías dentarias, hipotricosis			234100
SÍNDROME KREIBORG-PAKISTANÍ (CRSDA)	9p13.3	Craneostenosis y anomalías dentarias	614188	IL11RA	600939
DISPLASIA CRANEO-ECTODÉRMICA 1 (CED 1)	3p21.3-q22.1	Displasia cráneo-ectodérmica 1 Sdrome de Levin I	218330	IFT122	606045
ARTROGRIPOSIS DISTAL TIPO 9 (DA9)		Sdrome de Beal Aracnodactilia, artrogriposis, escoliosis	121050	FBN2	612570

MUCO POLISACARIDOSIS TIPO II (SDROME DE HUNTER)	Xq28	Muco- polisacaridos. Mutación gen iduronato 2- sulfatasa. Múltiples anomalías esqueléticas	309900	IDS	300823
SINDROME DE TEEBI-SHALTOUT		Anomalías craneofaciales, campto-dactilia, apéndice sacro			272950
SINDROME DE LA DELECCIÓN 2q31.2	2q31.2	Dismorfia, macrocefalia, retraso, dedos largos	612345		612345
SINDROME DE KAPUR-TORIELLO		Anomalías intestinales, cardíacas, oculares y paladar hendido			244300
SINDROME DE VAN ENDEN- GUPTA	22q11.21	Aracnodactilia, blefarofimosis, hipoplasia maxilar, anomalías esqueléticas	600920	SCARF2	613619
SINDROME DE CABEZAS	Xq24	Retraso psicomotor, ligado a X, hipogonadismo, estatura corta, retraso lenguaje, marcha inestable	300354	CUL4B	300304
SINDROME DE LOEYS-DIETZ TIPO 1A (LDS1A)	9q22.33	Aneurisma aórtico (AD), paladar hendido, hipertelorismo, craneosinostosis	609192	TGFBR1	190181
SINDROME KID	13q12.11	Queratitis, ictiosis, sordera (AD)	148210	GJB2	121011
HOLO- PROSENCEFALIA 5 (HPE5)	13q32.3	Holoprosencef. Ausencia de pulgares. Exencefalia	609637	ZIC2	603073
ZIC2 (proteína finger ZIC del cerebelo 2)	13q32.3	Variante alélica de la holoprosencef. 5	609637	ZIC2	603073

PARÁLISIS PERIÓDICA CARDIO-DISRRÍTMICA DE ANDERSEN	17q24.3	Síndrome de Andersen. Arritmias ventriculares. Anomalías cardíacas y renales. Miopatía. Mandíbula hipoplásica. Clinodactilia. Escoliosis	170390	KCNJ2	600681
SINDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA (BRSS)	10q23.31	Macrocefalia, hemangiomas múltiples, lipomatosis, pseudo-papiledema	153480	PTEN	601728
SINDROME DE KING (MHS-1)	19q13.2	Susceptibilidad a hipertermia maligna por anestesia (AD). Miopatía	145600	RYR1	180901
RYR1 Y/O ENFERMEDAD CENTRAL CORE	19q13.2	Susceptibilidad a hipertermia maligna. Miopatía tipo central core	117000	RYR1	180901
FIBRILINA 1 (FBN1)	15q21.1	Síndrome de Marfan Síndrome Weill-Marchesani 2 Síndrome de piel coriácea	154700 608328 184900	FBN1	134797
SINDROME DE APERT	10q26.13	Acrocéfalo-sindactilia tipo 1	101200	FGFR2	176943
SINDROME DE SHPRINTZER-GOLDBERG	1p36.33	Craneosinost. Hábito marfanoide; hernias abdominales; malformaciones cardíacas; ensanchamiento raíz aorta;	182212	SKI	164780

Figura 9. Escafocefalia con abombamiento frontal compensador (*frontal bossing*)



Figura 10. Escafocefalia con abombamiento occipital (*occipital knob*)

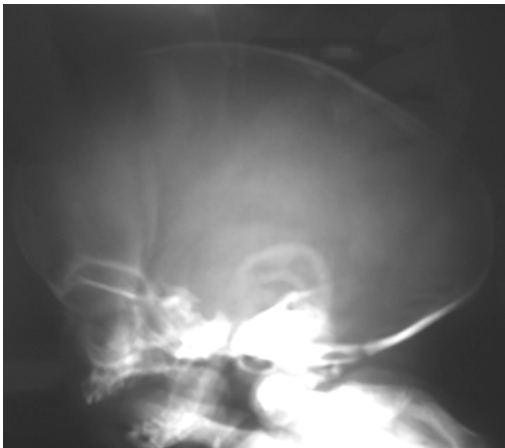


Figura 11. Técnica π y variantes para la corrección quirúrgica de la escafocefalia con afectación anterior (tomado de (270). Persing et al.)

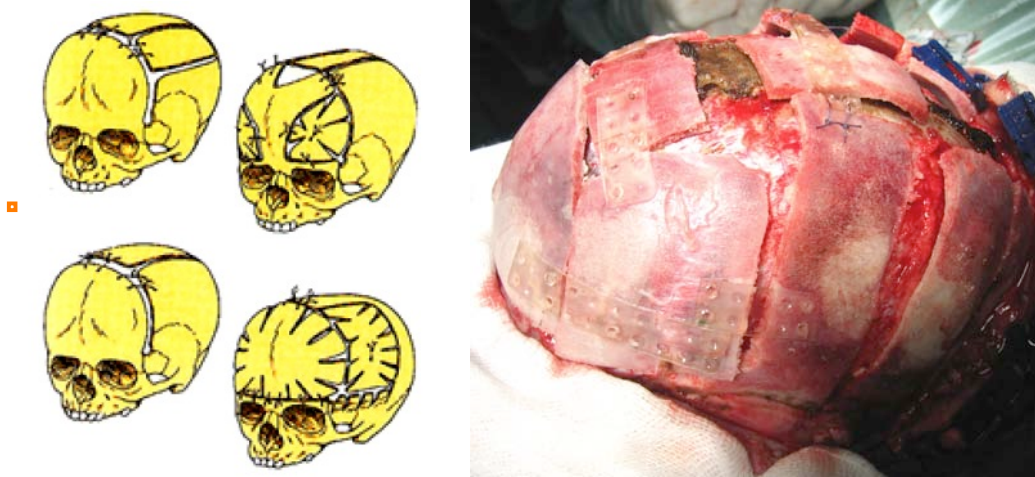


Figura 12. Técnica π (“pi”) para la corrección quirúrgica inmediata de la escafocefalia.
Tomado de Jane JA et al: **J Neurosurg** 49:705–710, 1978.

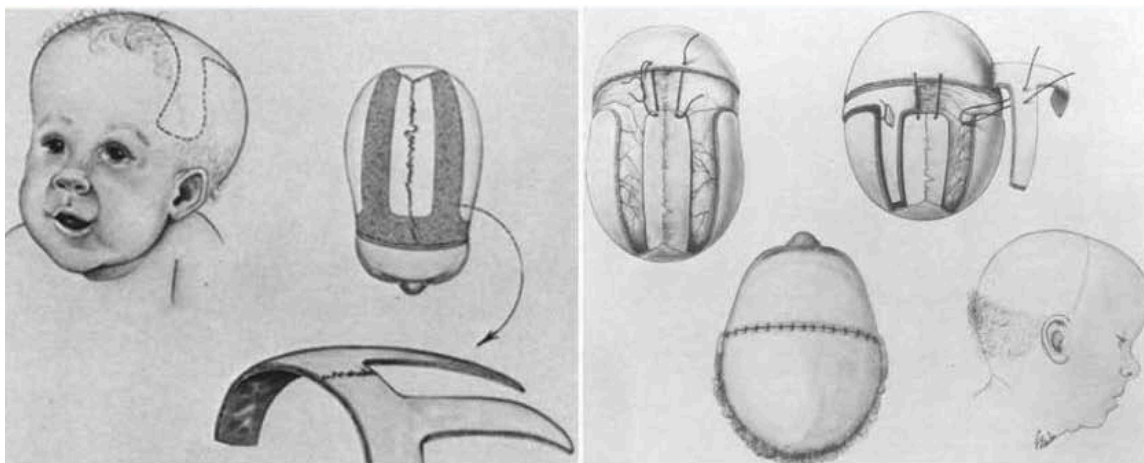


Figura 13. Osteotomías radiales frontales para moldeamiento frontal

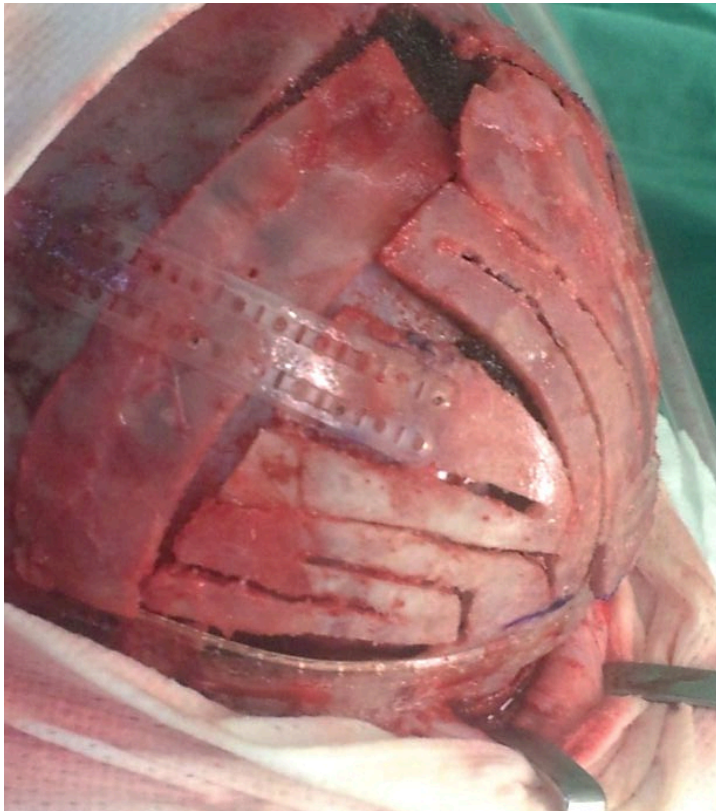


Figura 14. Técnicas quirúrgicas empleadas para la corrección quirúrgica de la escafocefalia con afectación posterior.

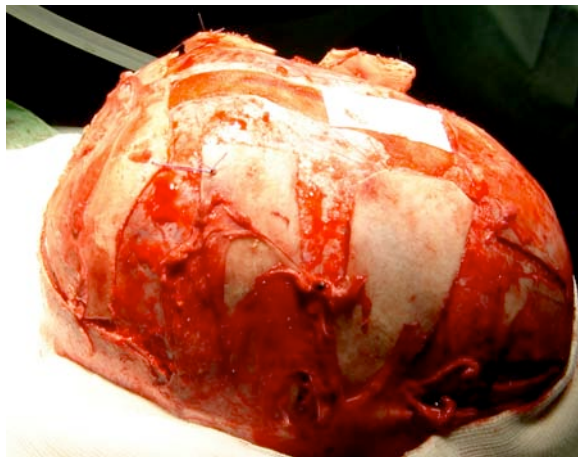
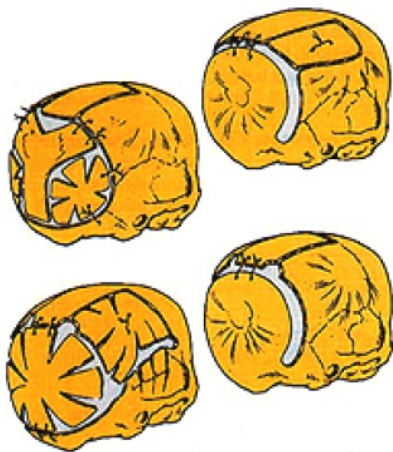
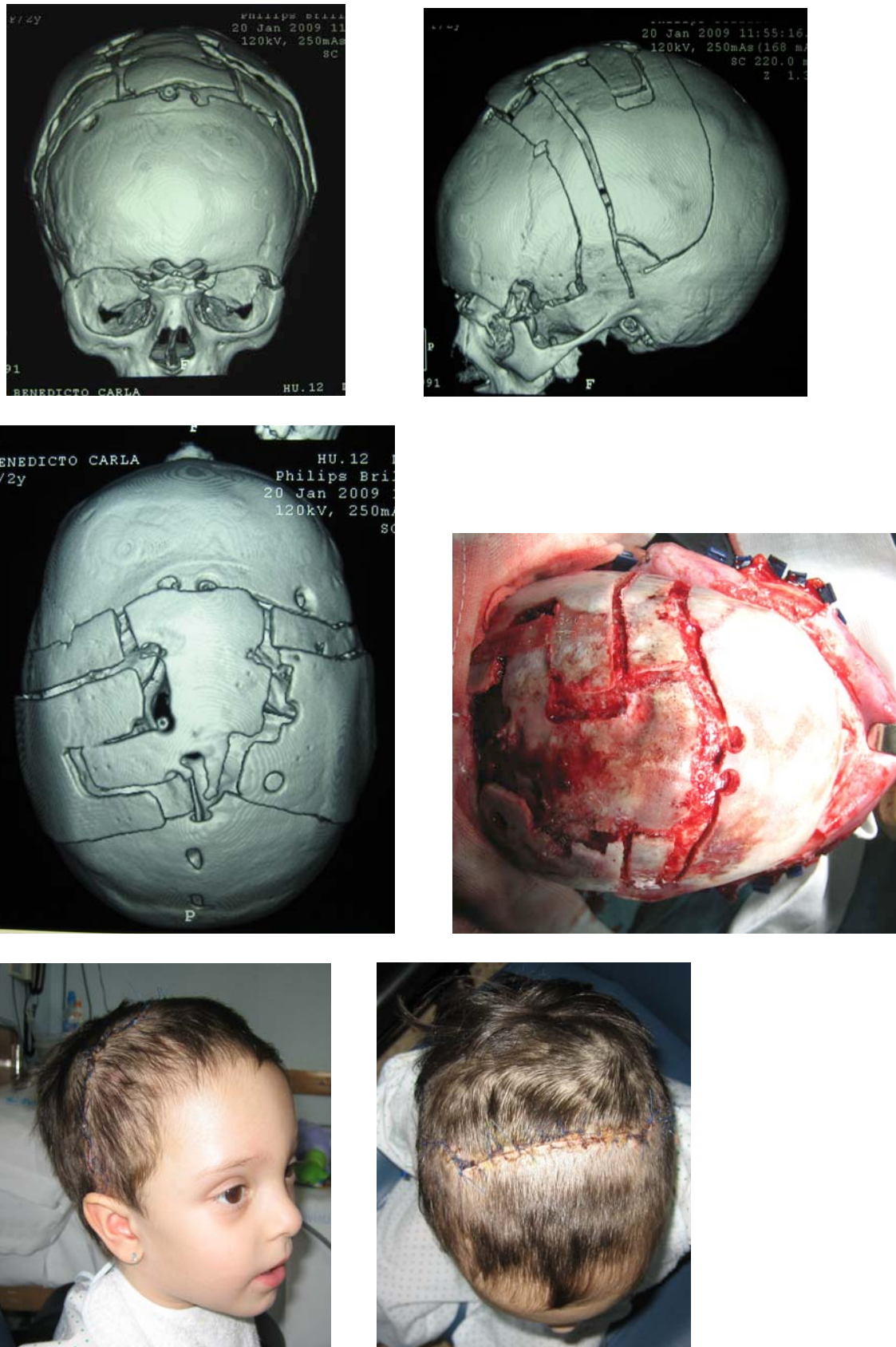


Figura 15. Batrocefalias



Figura 16. Técnica “clamshell” para pacientes mayores de 1 año (212)



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

Figura 17. Técnica de Melbourne (233)

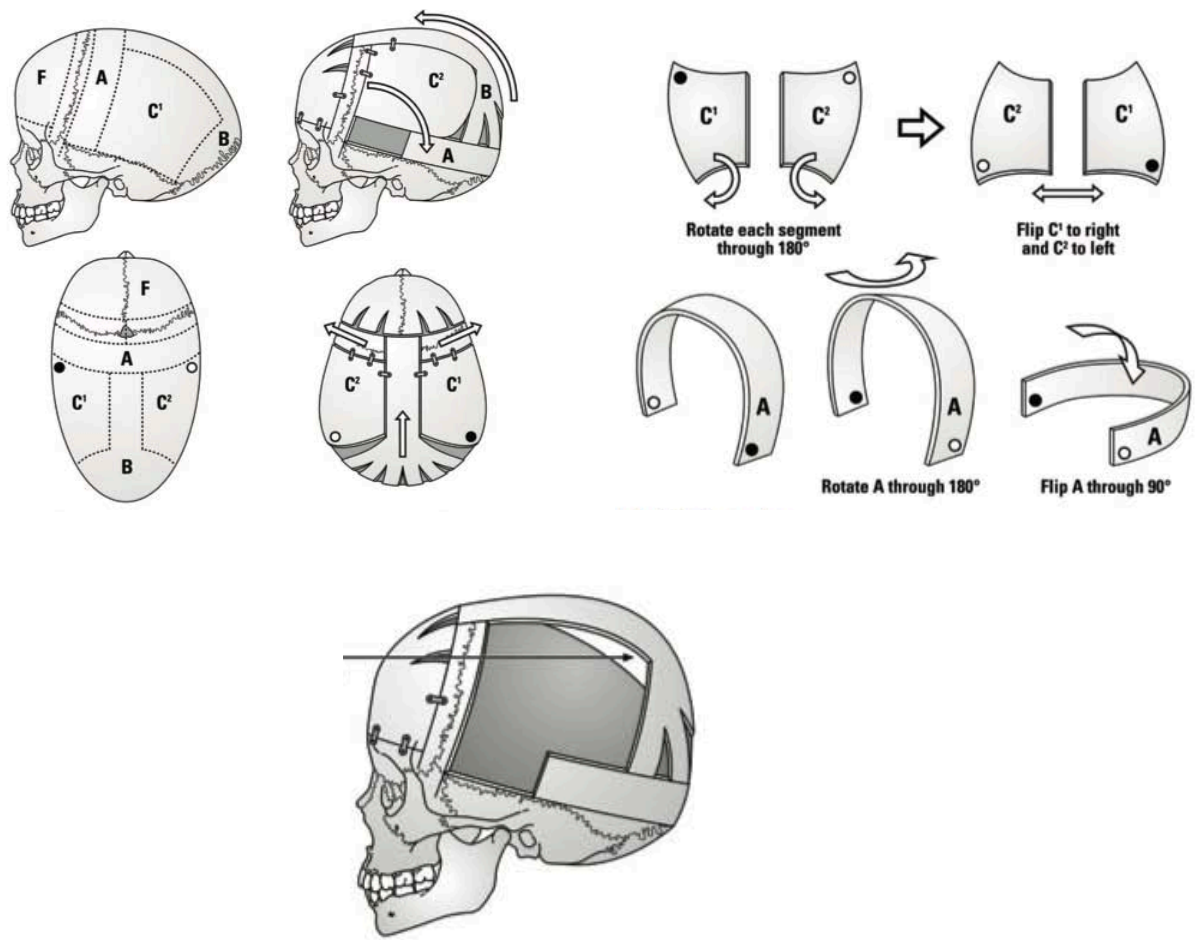


Figura 18. Técnica de McComb (reducción occipital-ensanchamiento parietal) para la reconstrucción quirúrgica de la escafocefalia. Tomado de McComb JG: **Pediatr Neurosurg** 20:99–106, 1994, S. Karger AG, Basel.

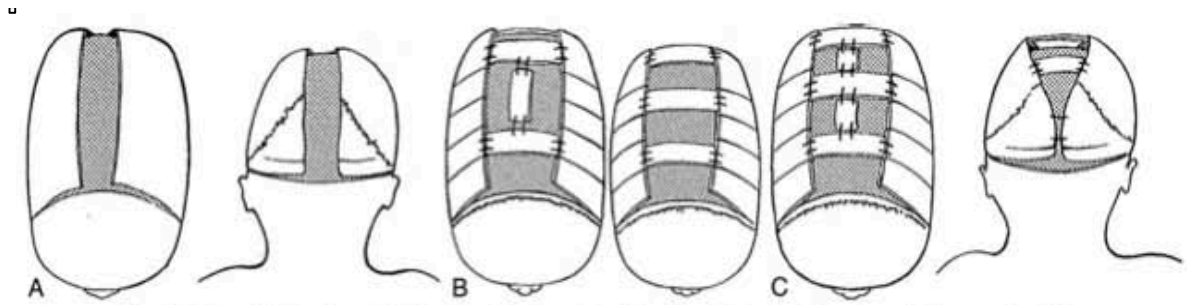


Figura 19. Sinostosis sagital completa. Tratamiento quirúrgico.

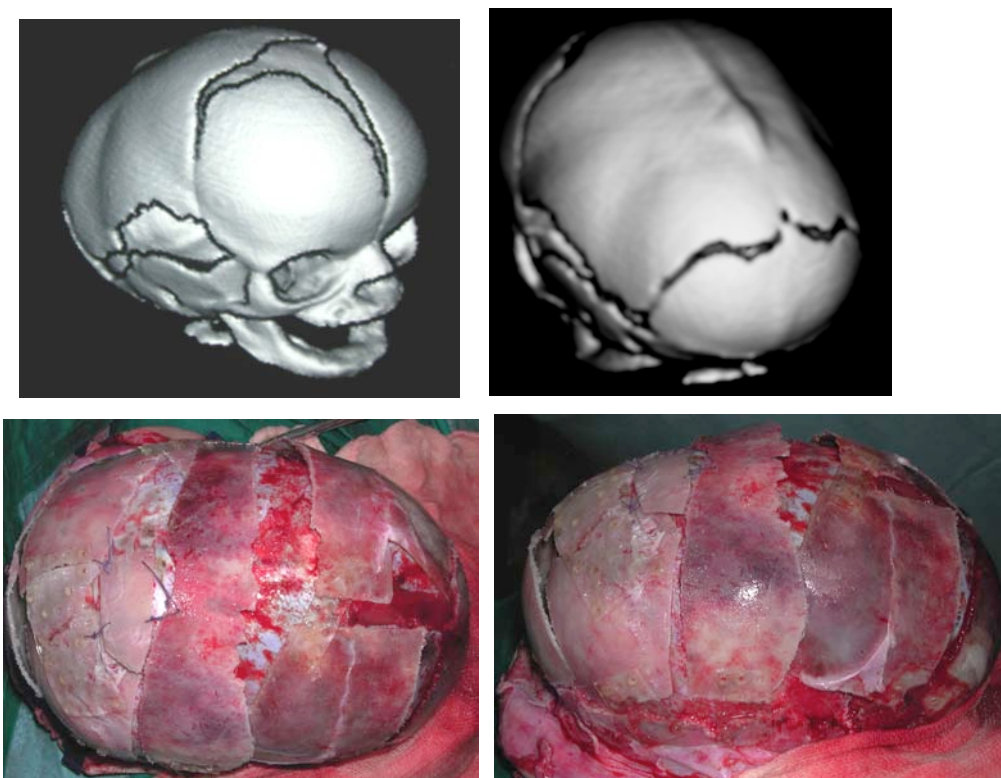


Figura 20. Lane LC: Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. JAMA 18:49–50, 1892

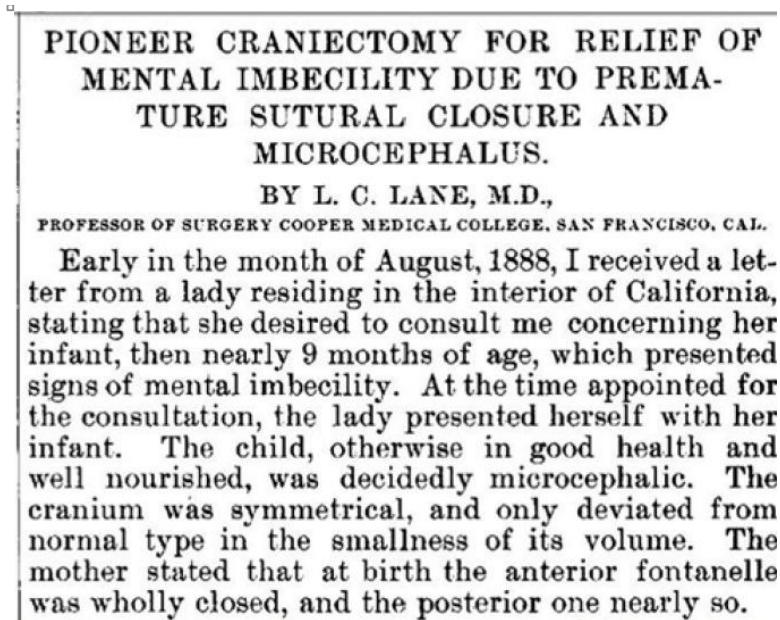
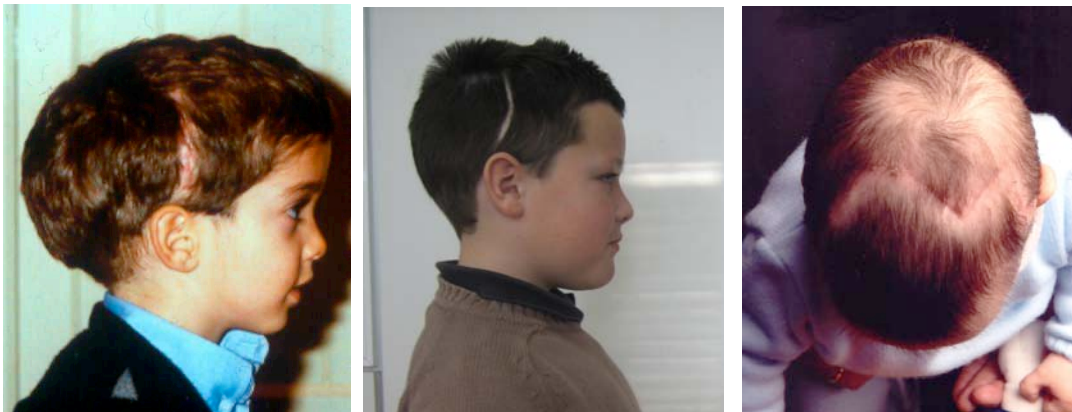


Figura 21. Cosmética de las incisiones quirúrgicas



A. Bicornal recta

B. Bicornal ondulada

C. Bicornal en zig-zag



D. Bicoronal en zig-zag



E. S itálica



F. S itálica



G. S itálica

Figura 22. Cicatriz quirúrgica en cirugía endoscópicamente asistida.

Evolución desde postoperatorio inmediato a 4 años después.



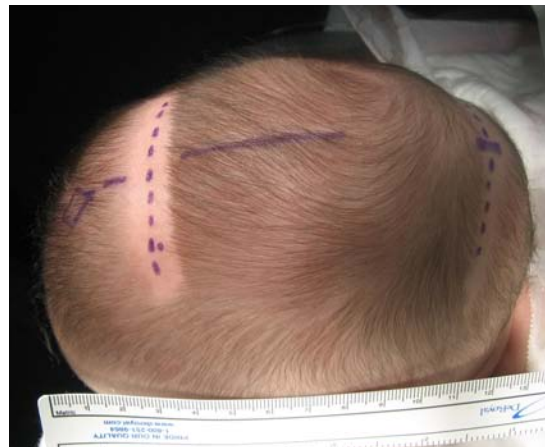
TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA SUTURECTOMÍA ENDOSCÓPICA

1.- Distribución en quirófano. Anestesia a los pies de la camilla quirúrgica. Torre de endoscopia a la izquierda del cirujano (diestro) que realiza la intervención desde la cabecera del paciente



2.- Posición. Decúbito prono o posición de la “esfinge” modificada. Cabeza apoyada en cabezal de herradura, protegido. Acolchamiento y protección de zonas de apoyo. Se asegura la inmovilidad de la cabeza en posición neutra. Una manta térmica envuelve al paciente para disminuir la pérdida de calor.





3.- Se marcan las incisiones sobre el campo quirúrgico. Aproximadamente una incisión transversa de 5 cm inmediatamente por detrás de la fontanela anterior y otra posterior de 4 cm exactamente encima de la fontanela posterior.

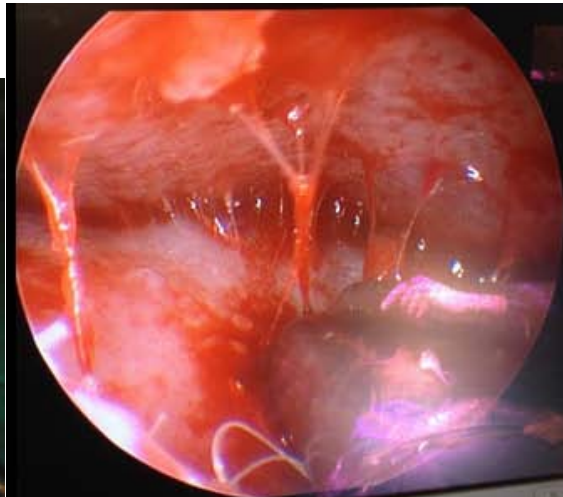




4.- Lavado quirúrgico y antisepsia



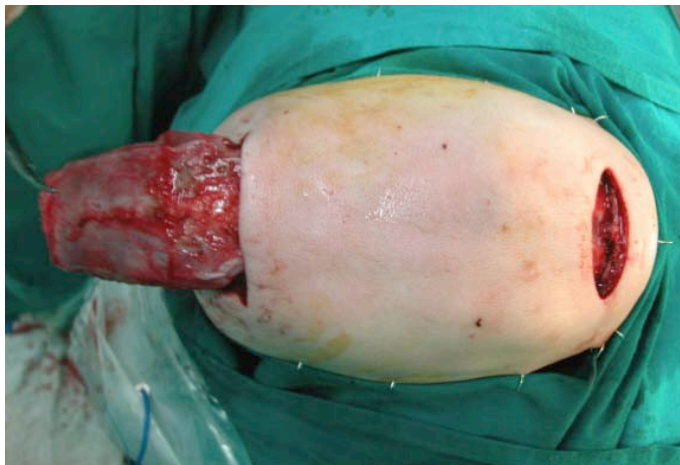
5.- Infiltración subepidérmica con anestésico local y dilución de epinefrina al 1/250000



6.- Disección epidural



7.- Extracción de la sutura sagital, con aproximadamente 2 cm a cada lado.





8.- Hemostasia



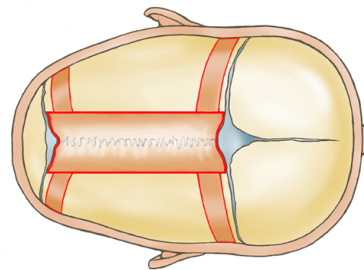
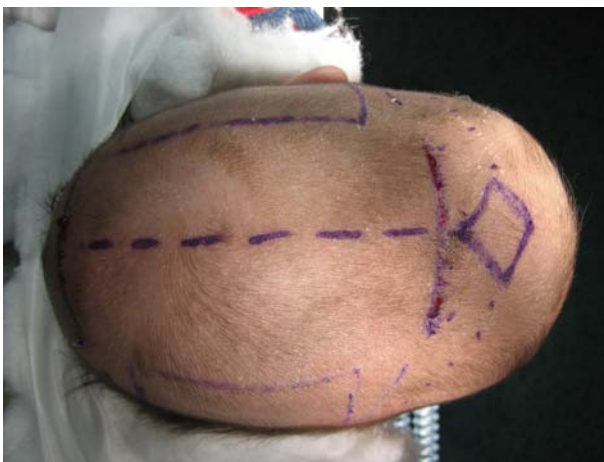
9.- Sutura sagital



10.- Sutura sagital. Obsérvese el surco labrado por el seno longitudinal superior sobre la sutura, así como los canales de las venas de drenaje parasagitales.



Figura 11. La suturectomía endoscópica alcanza el mismo grado de resección ósea que la técnica abierta convencional





12.- Cierre de la herida quirúrgica con sutura intradérmica reabsorbible



13. Empleo de almohadilla antiescara en la región de apoyo occipital.

14.- Aspecto de la sutura 1 semana tras la intervención





15.- Aspecto de la suturectomía y osteotomías una semana después de la intervención

16. – Evolución radiológica secuencial



PREOPERATORIO



1 SEMANA POSTOPERATORIO

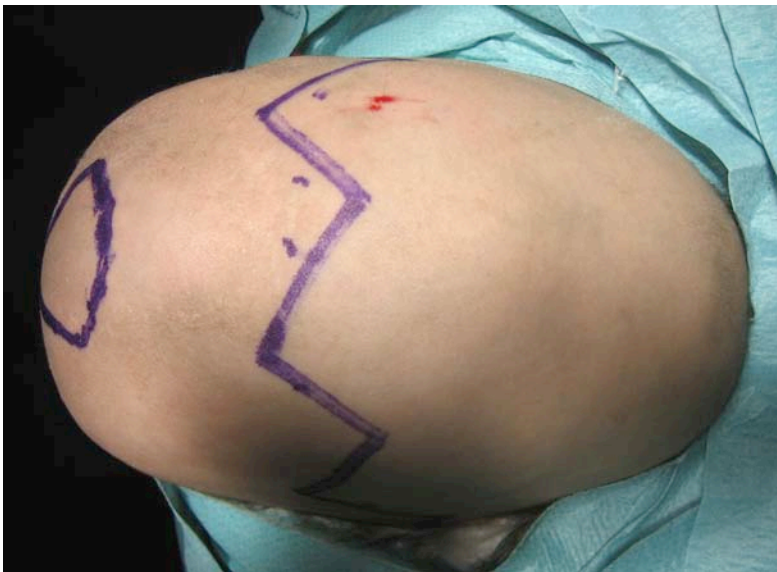


1 MES POSTOPERATORIO



6 MESES POSTOPERATORIO

TÉCNICA QUIRÚRGICA DE LA SUTURECTOMÍA Y REMODELACIÓN ABIERTA

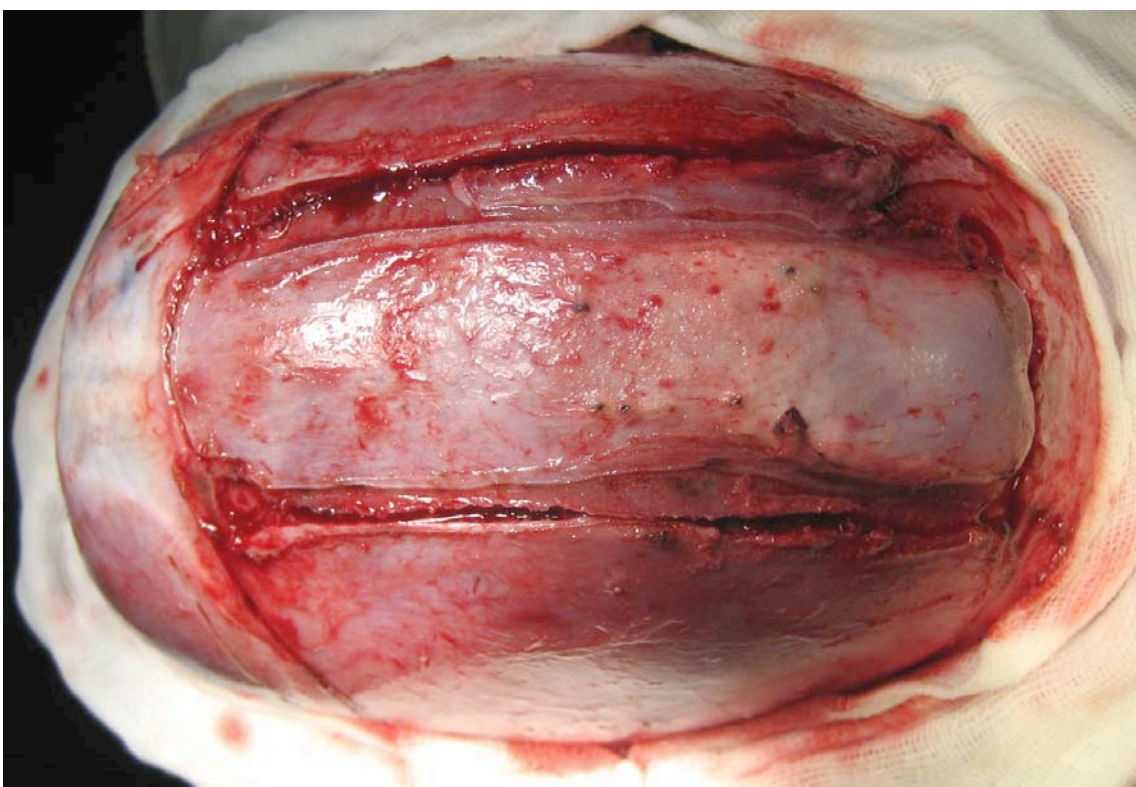
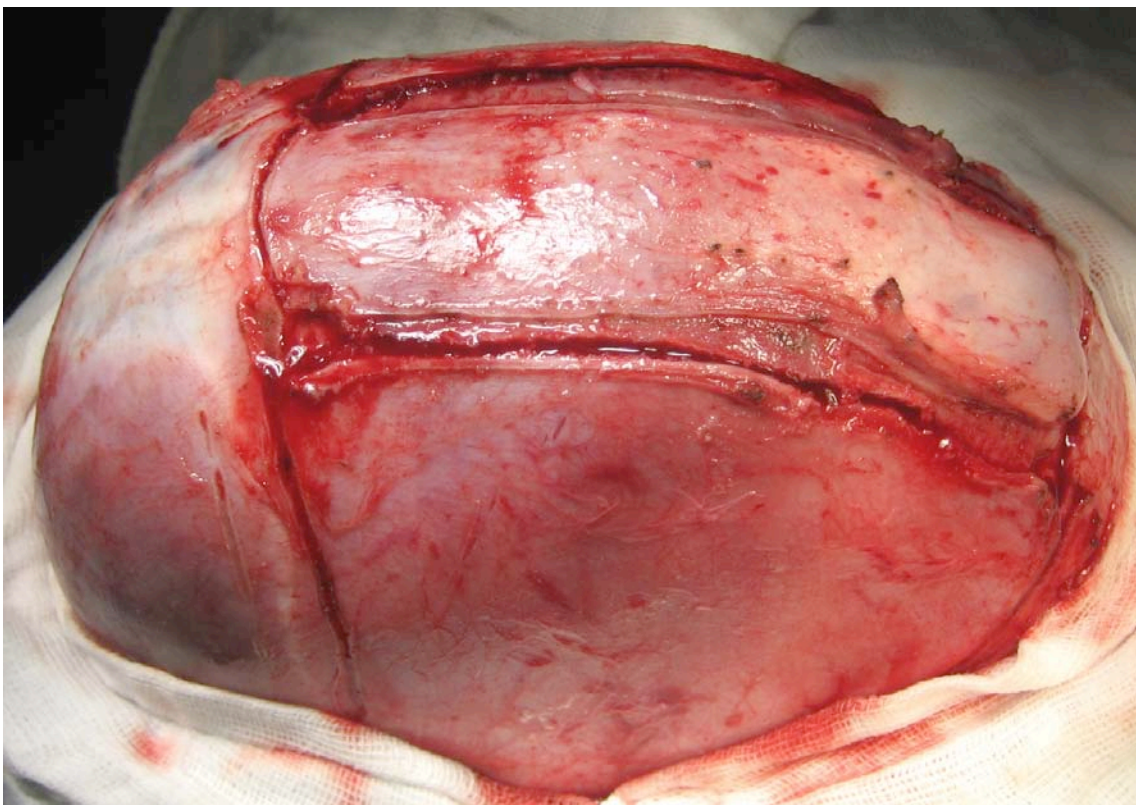


1. Posicionamiento y marca de la incisión

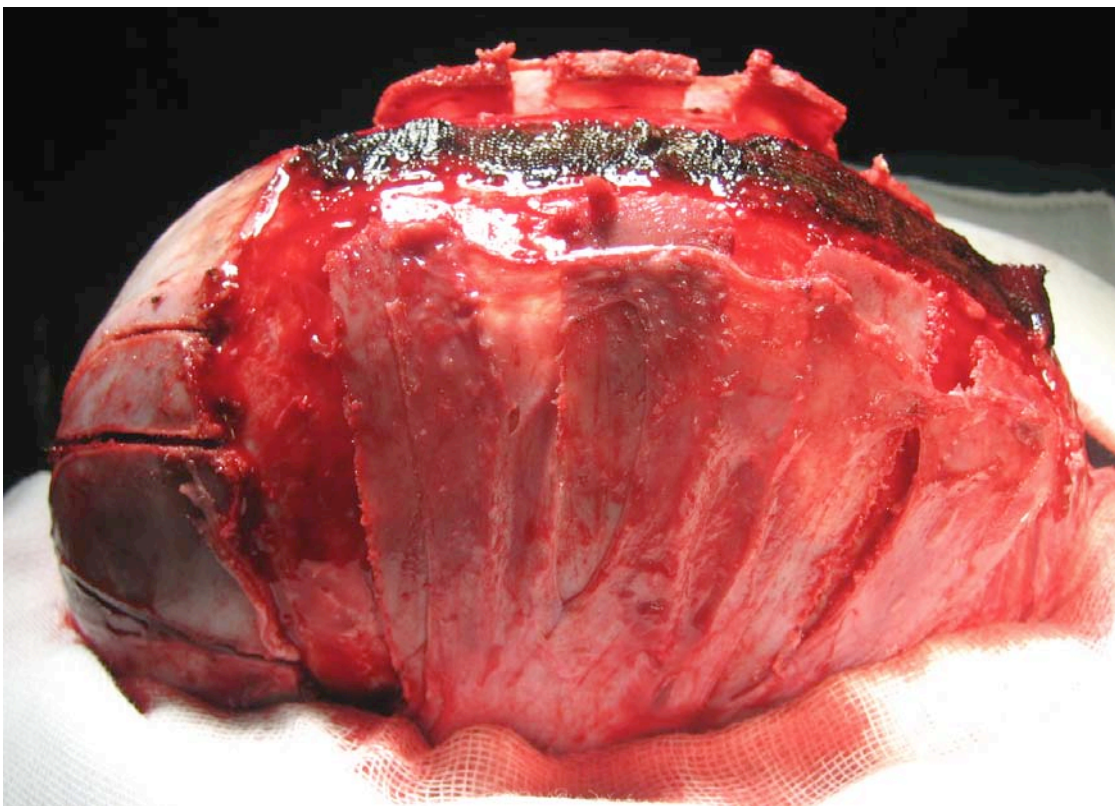
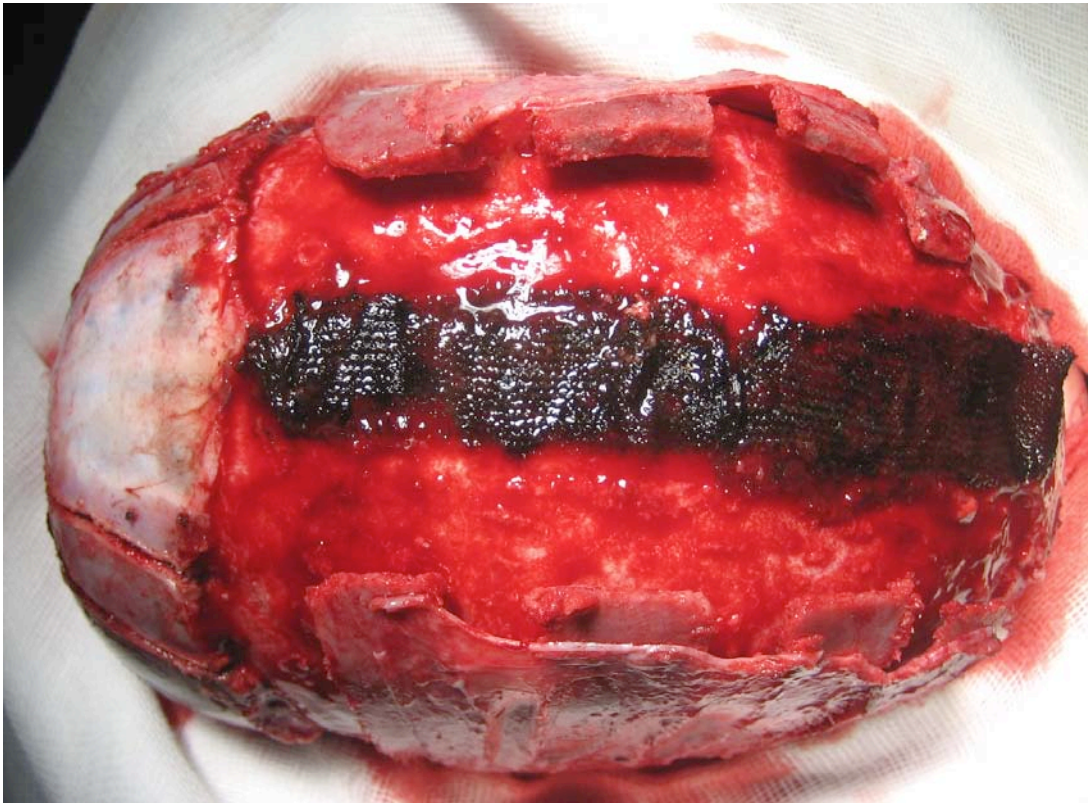


2. Disección subgaleal

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

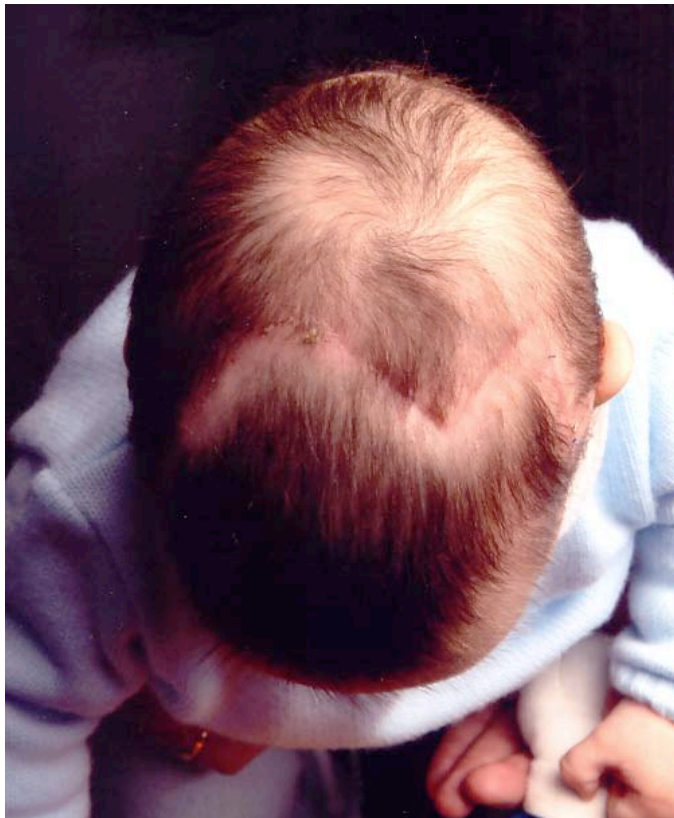


3. Osteotomías parasagitales



4. Osteotomías biparietales en abanico

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

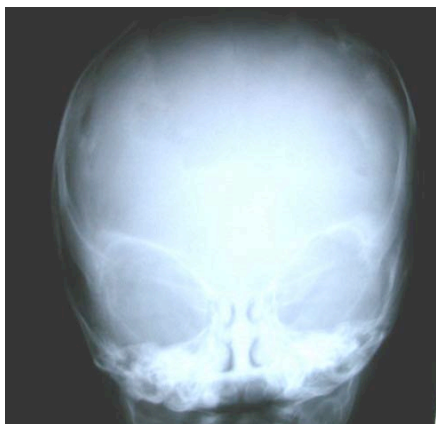


5. Aspecto postoperatorio dos meses después de la intervención

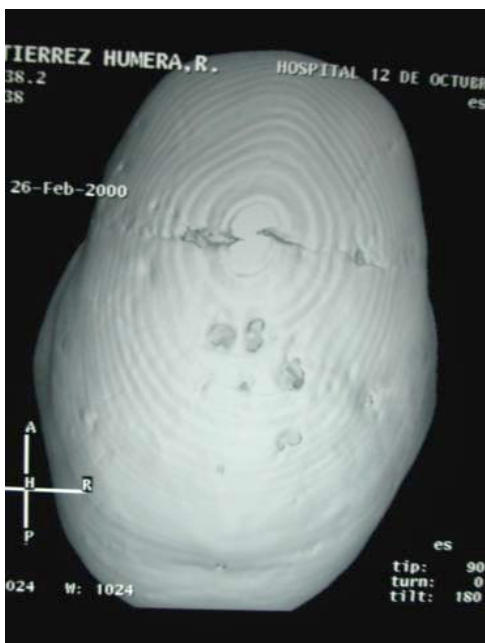
PACIENTES

PACIENTE 1. R.G.H.

RX PREOPERATORIO



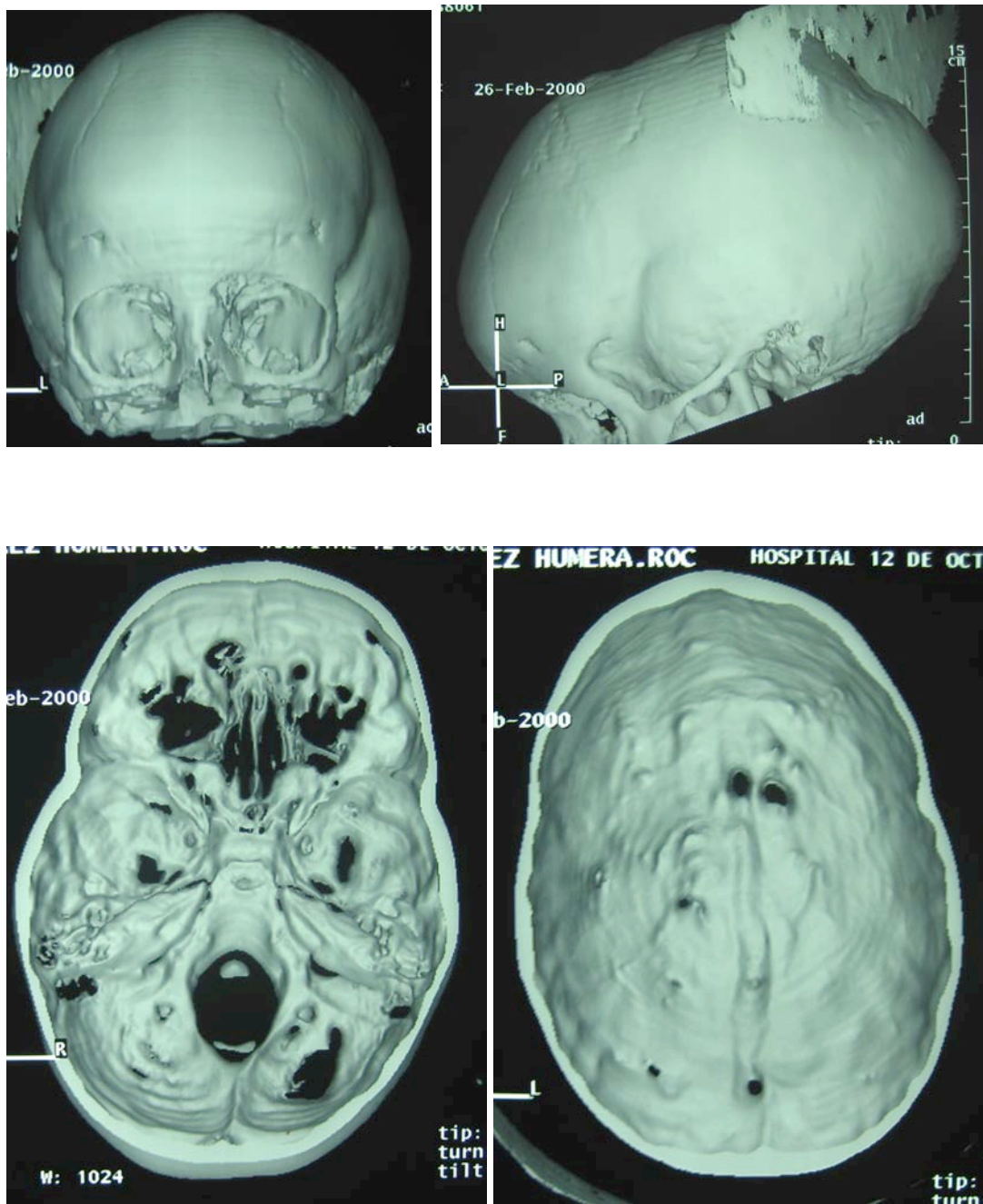
TC POSTOPERATORIO 1 MES



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

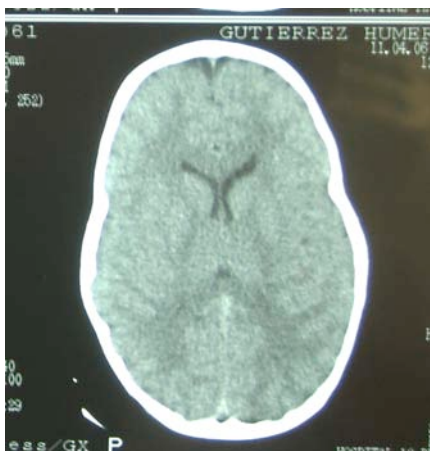
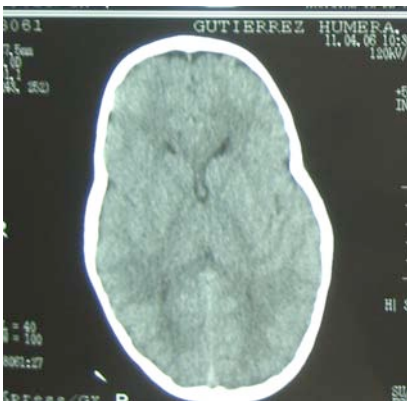
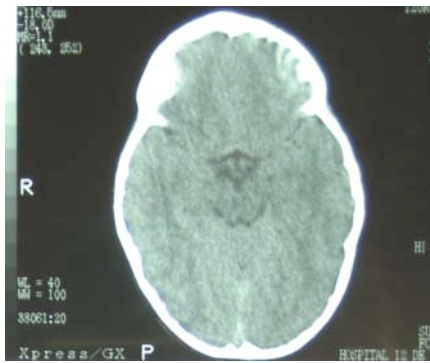
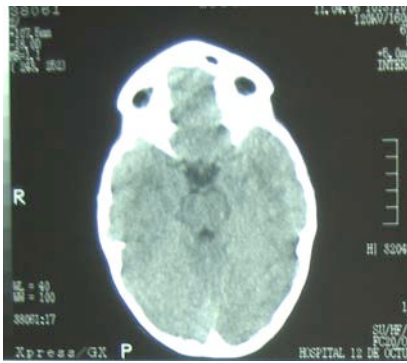
PACIENTE 1. R.G.H.

TC POSTOPERATORIO 3 MESES



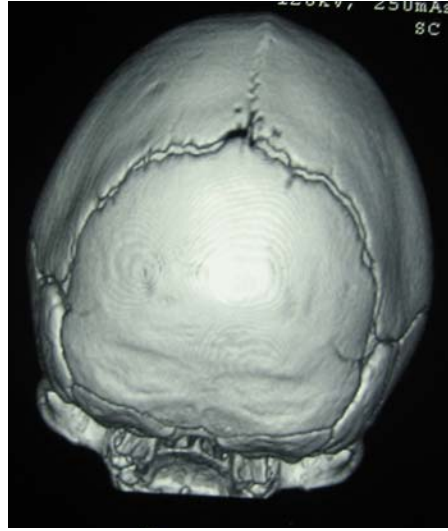
PACIENTE 1. R.G.H.

TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



POSTOPERATORIO 3 AÑOS





INTRAOPERATORIO



POSTOPERATORIO 16 MESES



PACIENTE 4. M.D.Z.

PREOPERATORIO



PACIENTE 4. M.D.Z.

POSTOPERATORIO INMEDIATO



RX POSTOPERATORIAS 1 SEMANA



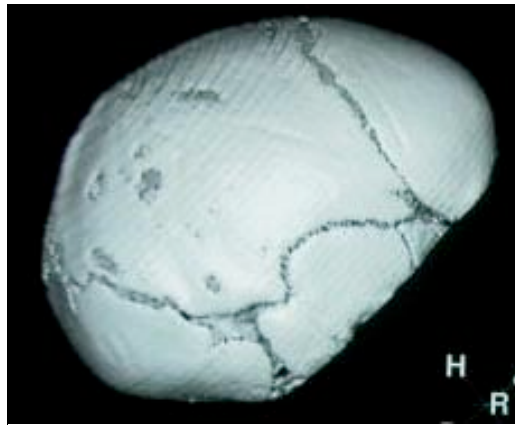
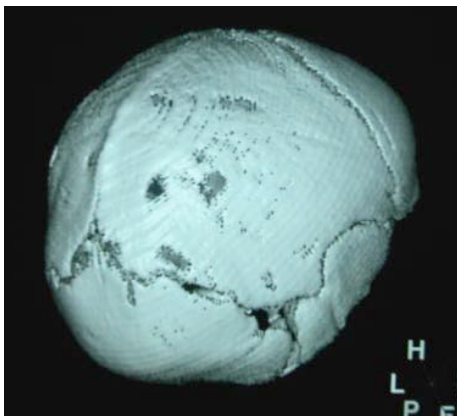
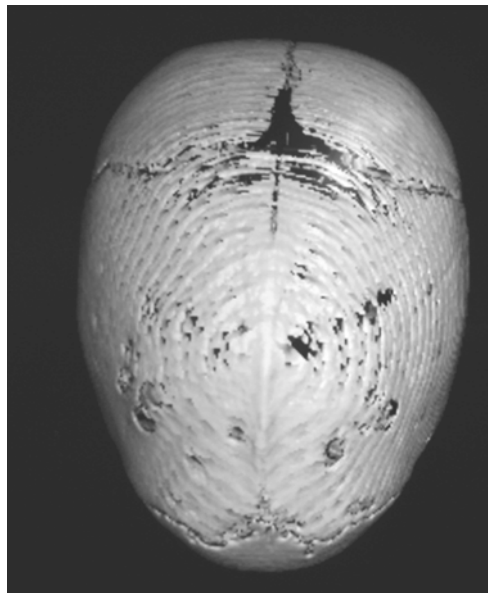
PACIENTE 4. M.D.Z.

POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 5. D.M.O.D.

PREOPERATORIO



PACIENTE 5. D.M.O.D.

CIRUGÍA



PACIENTE 5. D.M.O.D.

POSTOPERATORIO 1 MESES



PACIENTE 5. D.M.O.D.

RX 3 MESES POSTOPERATORIO

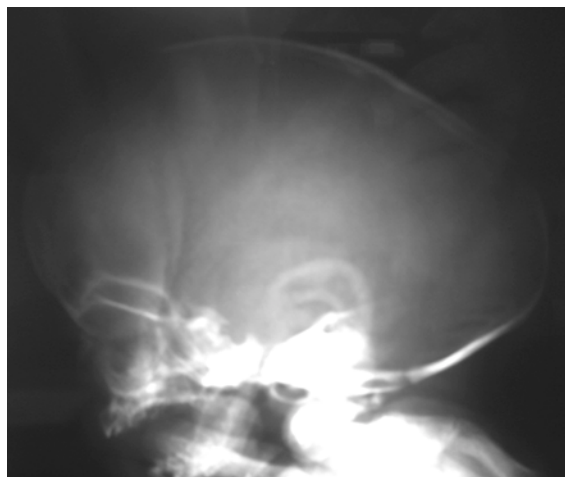


POSTOPERATORIO 9 MESES



PACIENTE 6. P.I.T.

PREOPERATORIO



PACIENTE 6. P.I.T.

CIRUGÍA



POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 6. P.I.T.

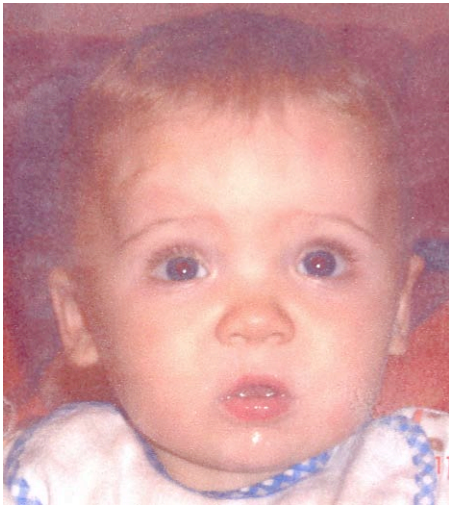
POSTOPERATORIO 3 MES



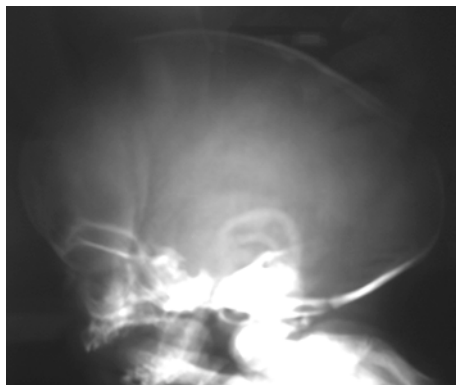
Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 6. P.I.T.

POSTOPERATORIO 1 AÑO



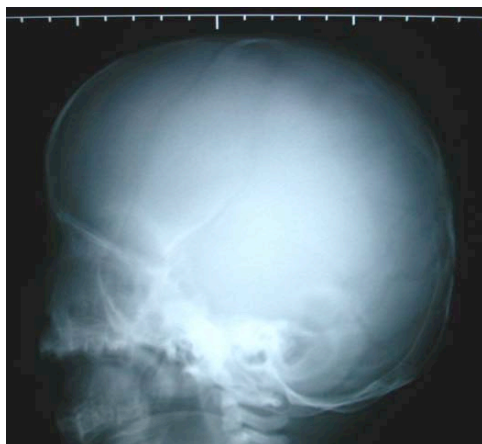
EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA



Rx lateral preoperatorio



Rx lateral 1 mes postoperatoria



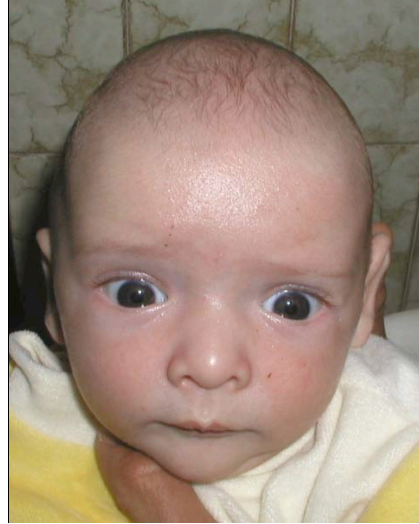
Rx lateral 6 meses postoperatoria



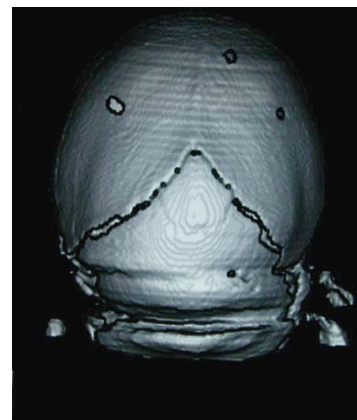
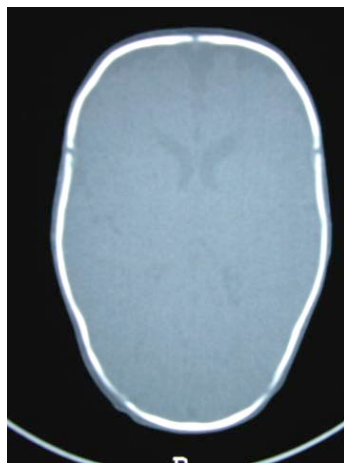
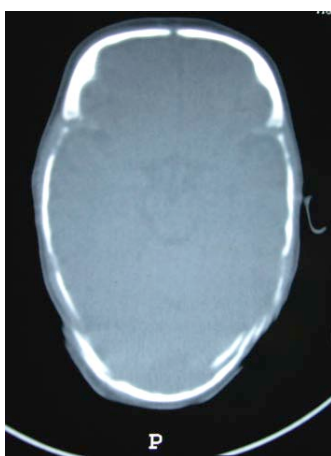
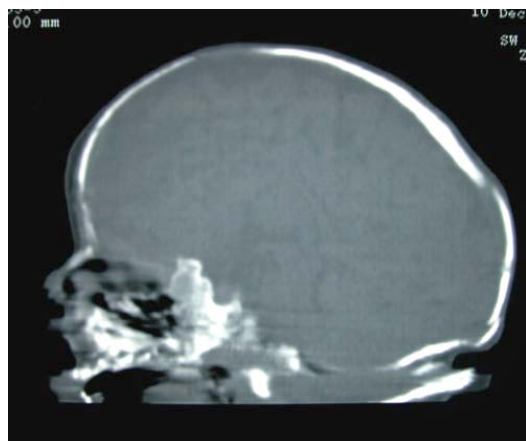
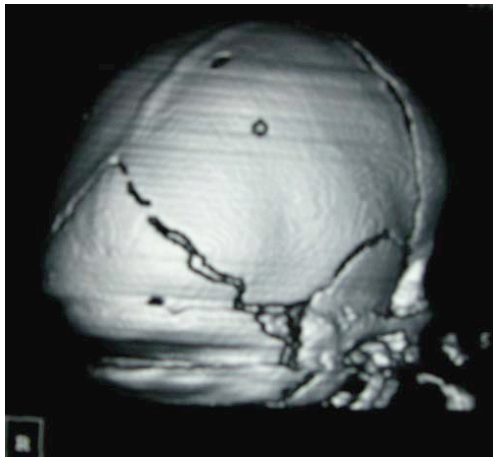
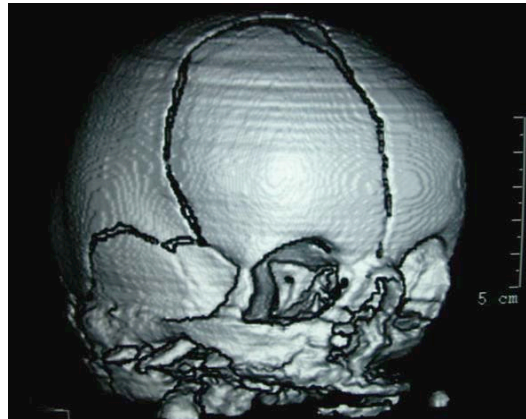
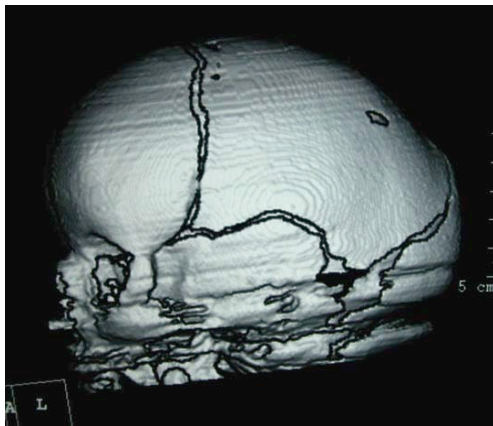
Rx PA 6 meses postoperatoria

Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 7. C.F.G. PREOPERATORIO



PACIENTE 7. C.F.G. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 7. C.F.G. POSTOPERATORIO INMEDIATO (3er DÍA AL ALTA)



PACIENTE 7. C.F.G. POSTOPERATORIO 1 MES



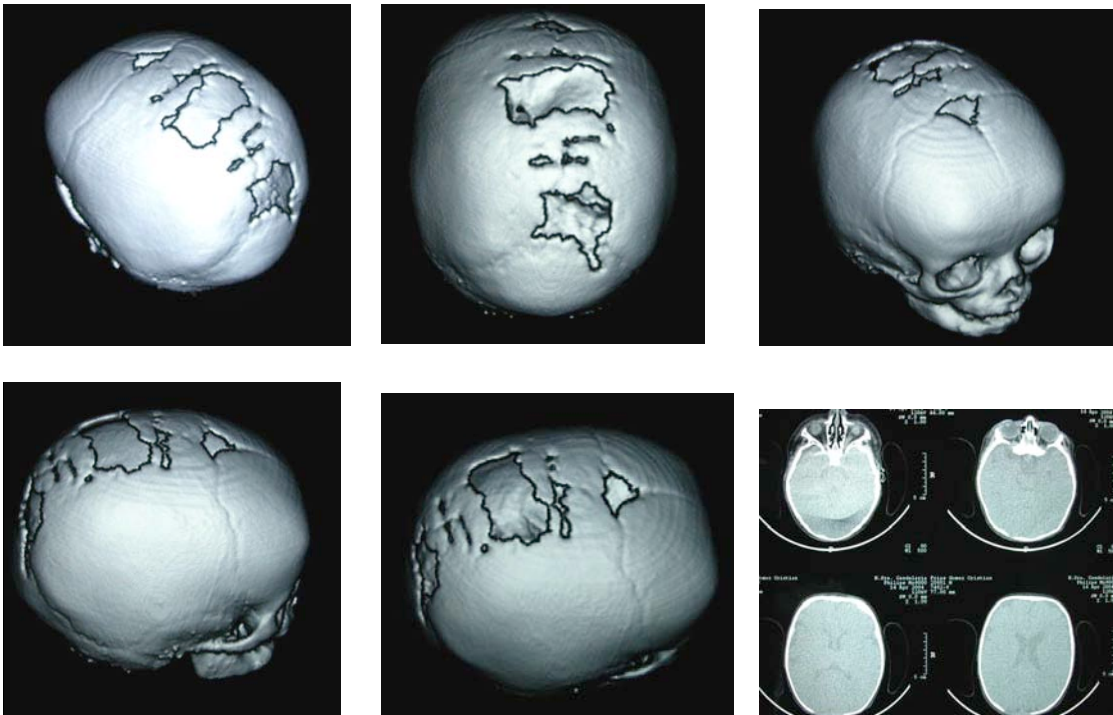


PACIENTE 7. C.F.G. POSTOPERATORIO 3 MESES





PACIENTE 7. C.F.G. TC POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 7. C.F.G. TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



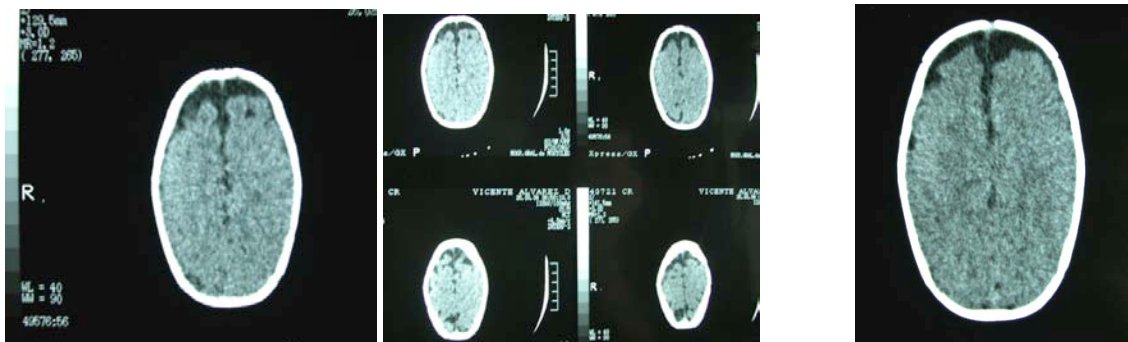
PACIENTE 8. D.V.A. PREOPERATORIO. INTRAOPERATORIO



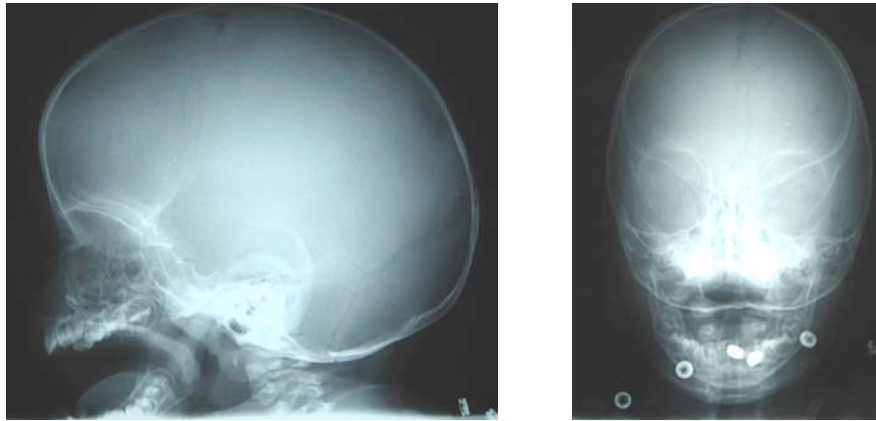
PACIENTE 8. D.V.A. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 8. D.V.A. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 8. D.V.A. RX 6 MESES POSTOPERATORIO



PACIENTE 8. D.V.A. RX 1 AÑO POSTOPERATORIO



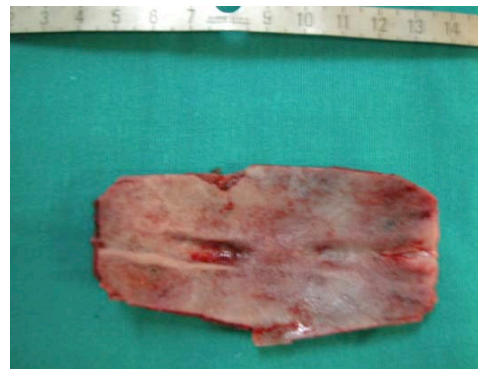
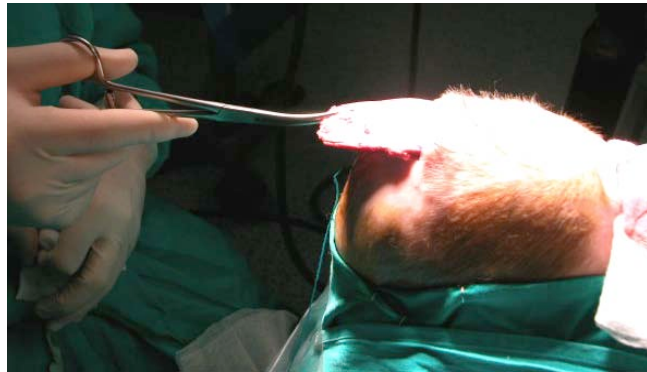
PACIENTE 8. D.V.A. 1 AÑO POSTOPERATORIO



PACIENTE 8. D.V.A. 4 AÑOS POSTOPERATORIO



PACIENTE 9. A.O.J. INTRAOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

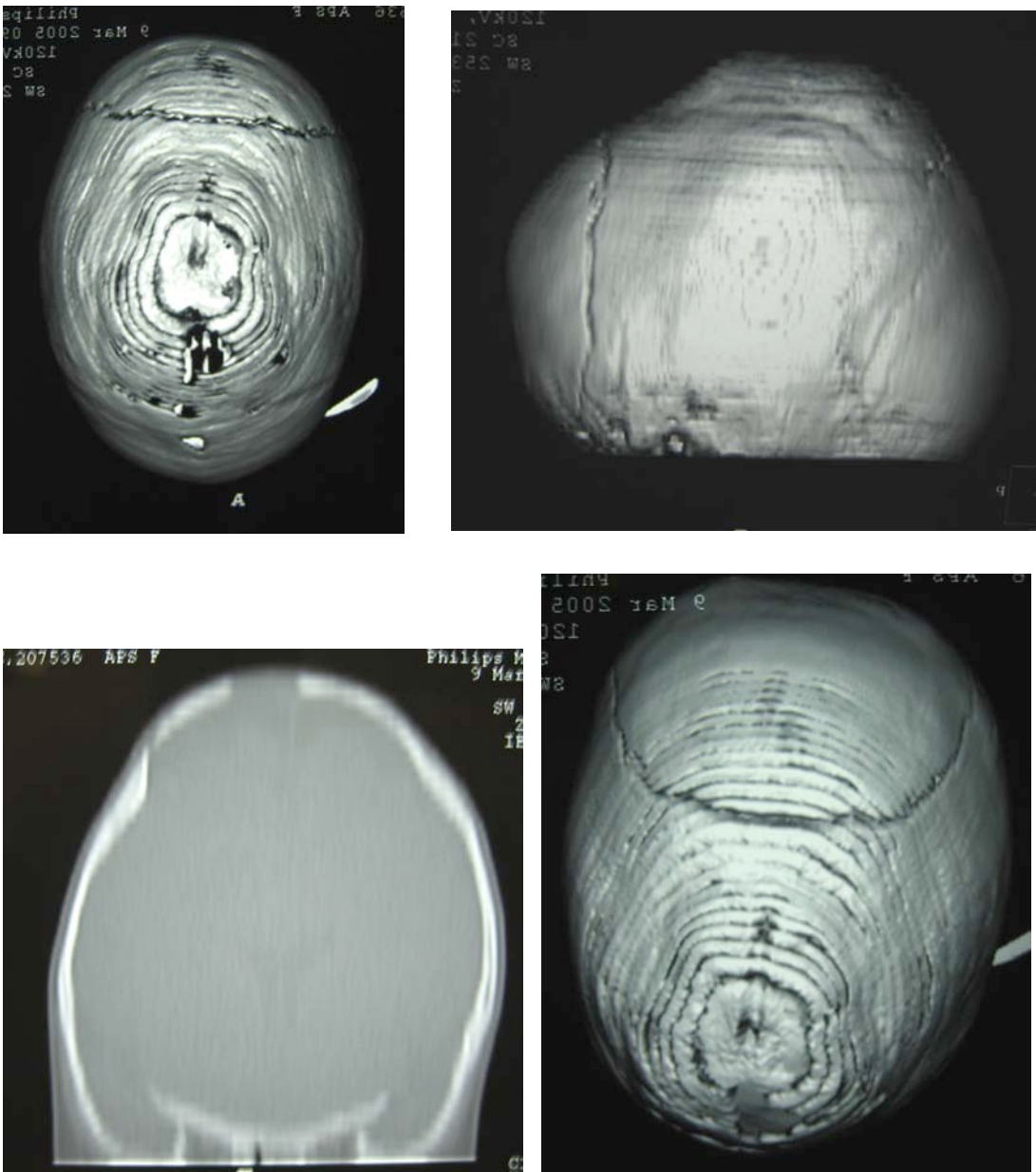
PACIENTE 9. A.O.J. POSTOPERATORIO 15 DIAS



PACIENTE 9. A.O.J. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 9. A.O.J. TC POSTOPERATORIO 6 MESES



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 9. A.O.J. TC POSTOPERATORIO 2 AÑOS



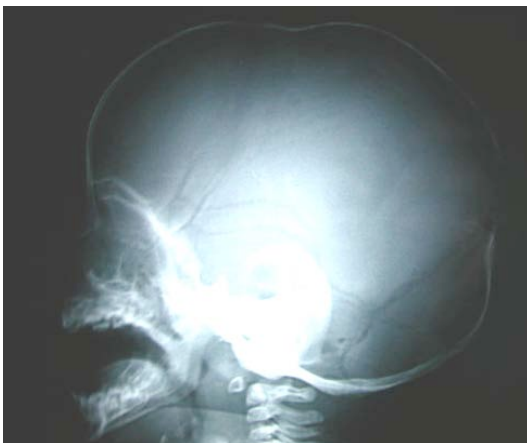
PACIENTE 10. C.L.A. RX PREOPERATORIAS



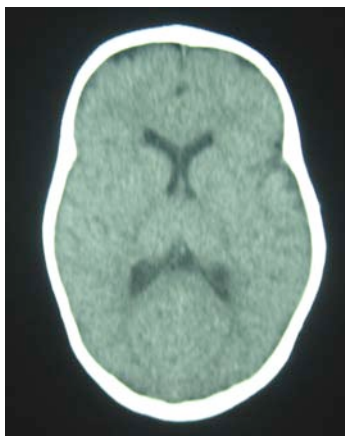
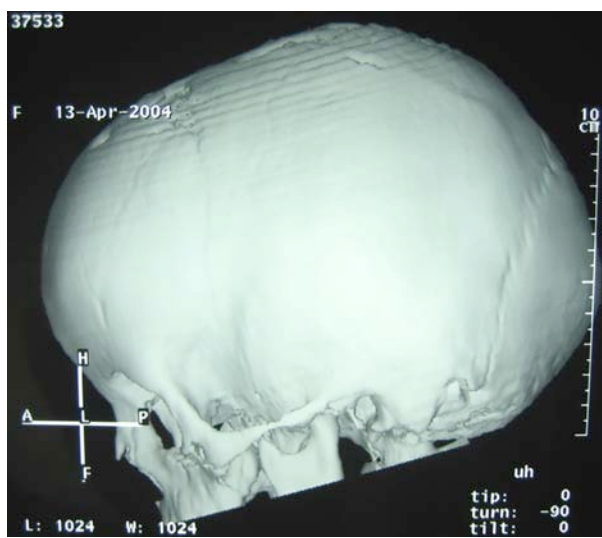
PACIENTE 10. C.L.A. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 10. C.L.A. RX POSTOPERATORIAS 6 MESES



PACIENTE 10. C.L.A. TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 10. C.L.A. POSTOPERATORIO 1 AÑO



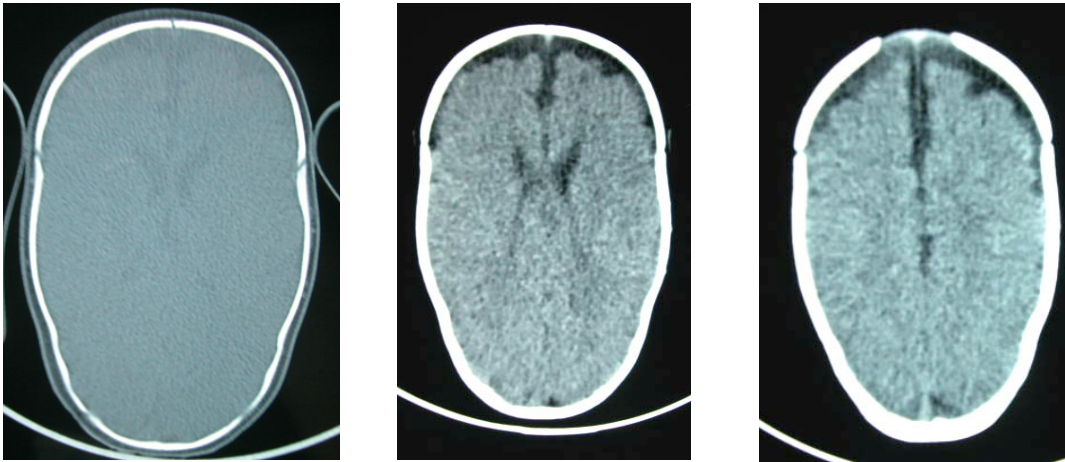
PACIENTE 11. D.M.H. PREOPERATORIO



PACIENTE 11. D.M.H. RX PREOPERATORIAS



PACIENTE 11. D.M.H. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 11. D.M.H. INTRAOPERATORIO



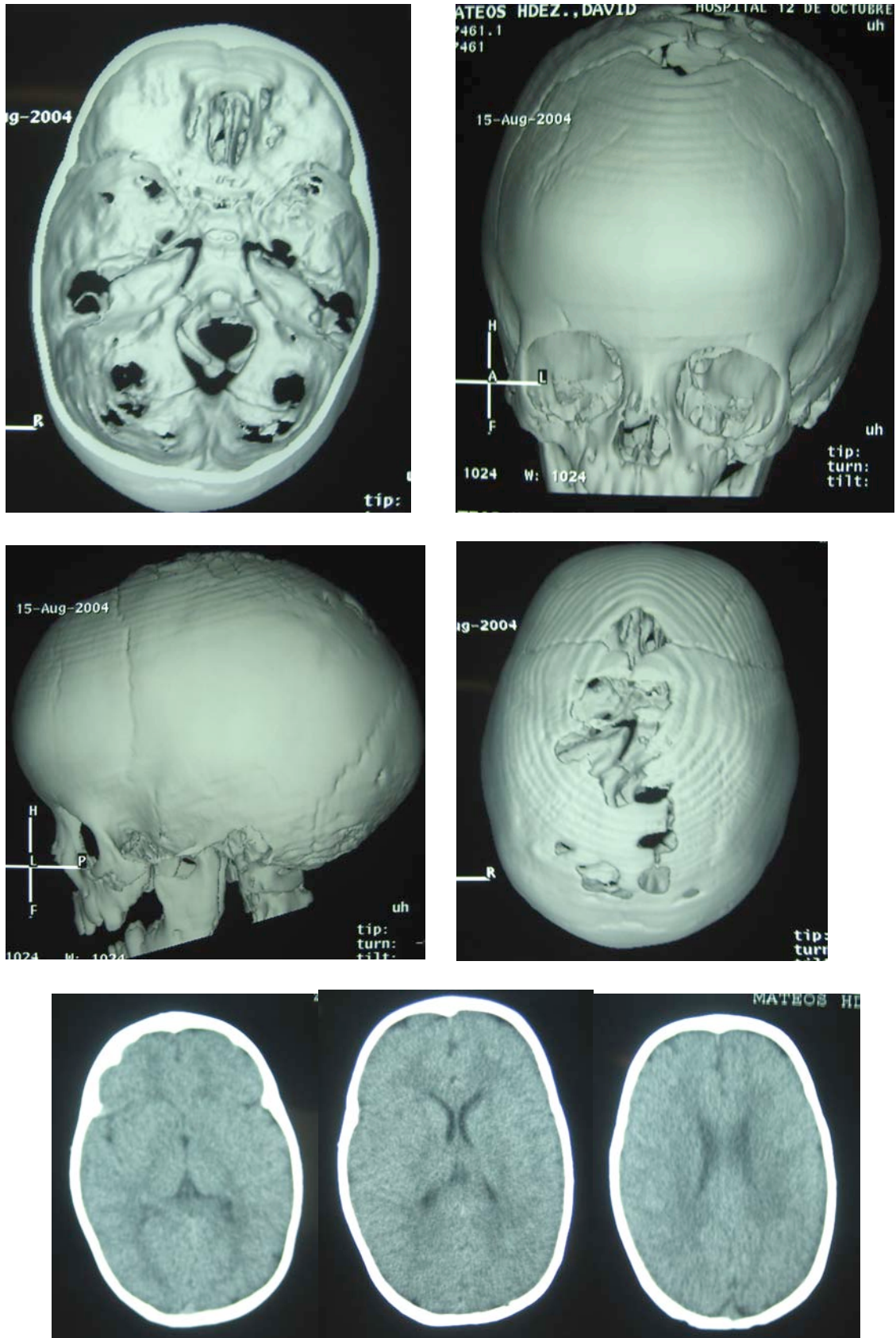
PACIENTE 11. D.M.H. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 11. D.M.H. POSTOPERATORIO 6 MESES

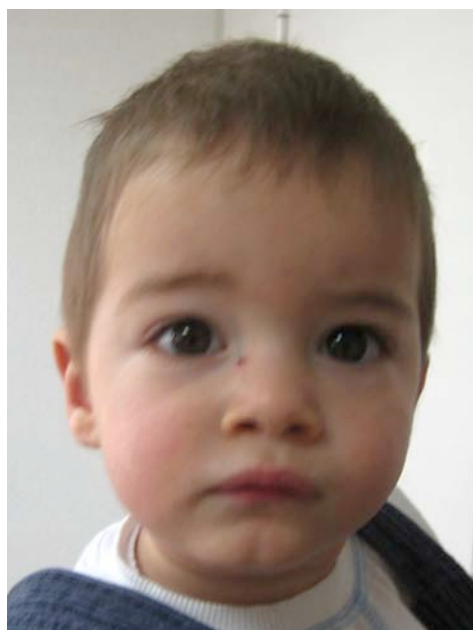


PACIENTE 11. D.M.H. TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 11. D.M.H. POSTOPERATORIO 1 AÑO

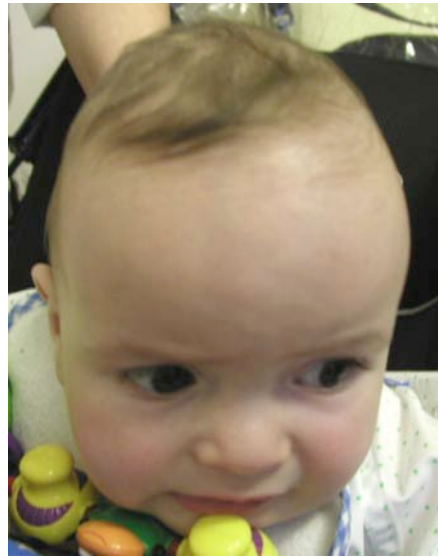


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

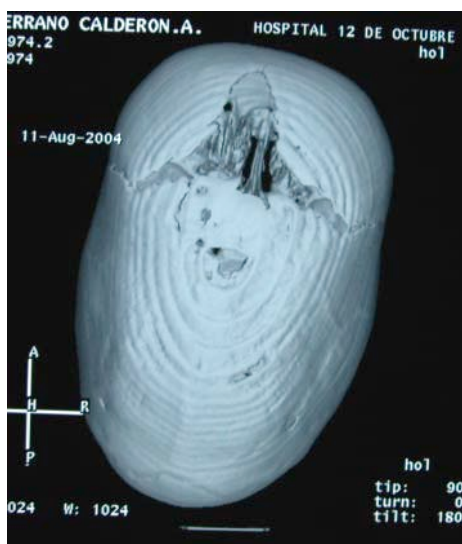
PACIENTE 11. D.M.H. POSTOPERATORIO 3 AÑOS



PACIENTE 12. A.S.C. PREOPERATORIO



PACIENTE 12. A.S.C. RX PREOPERATORIO

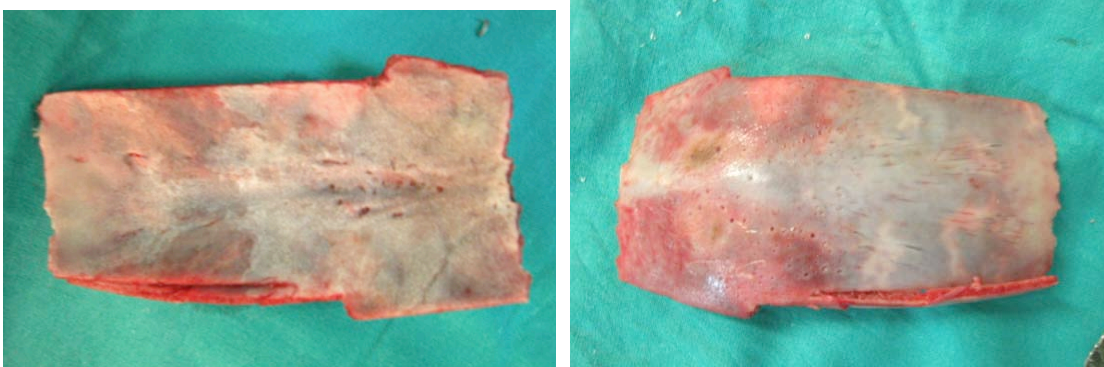


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 12. A.S.C. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 12. A.S.C. INTRAOPERATORIO

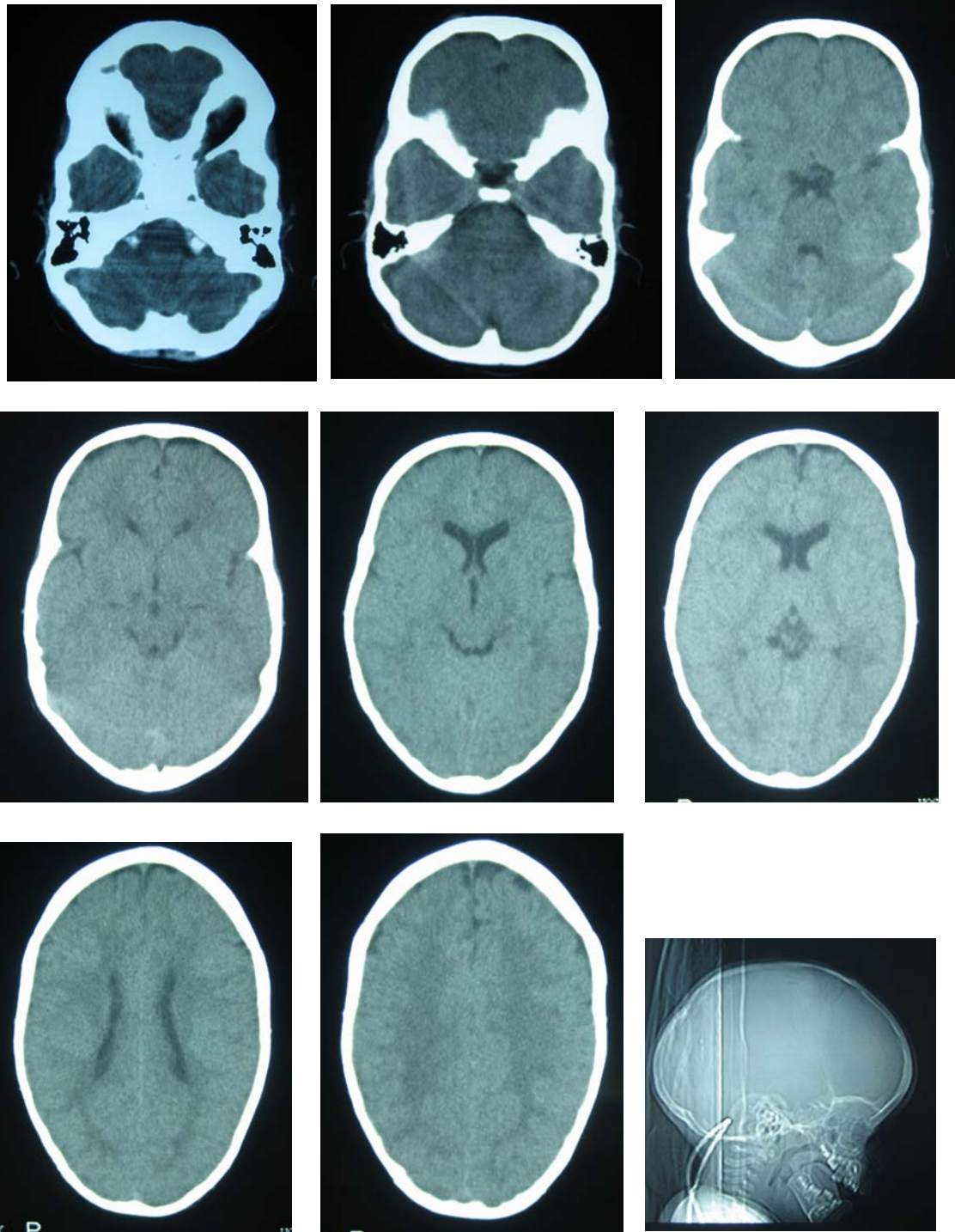


PACIENTE 12. A.S.C. POSTOPERATORIO 1 MES



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 12. A.S.C. TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



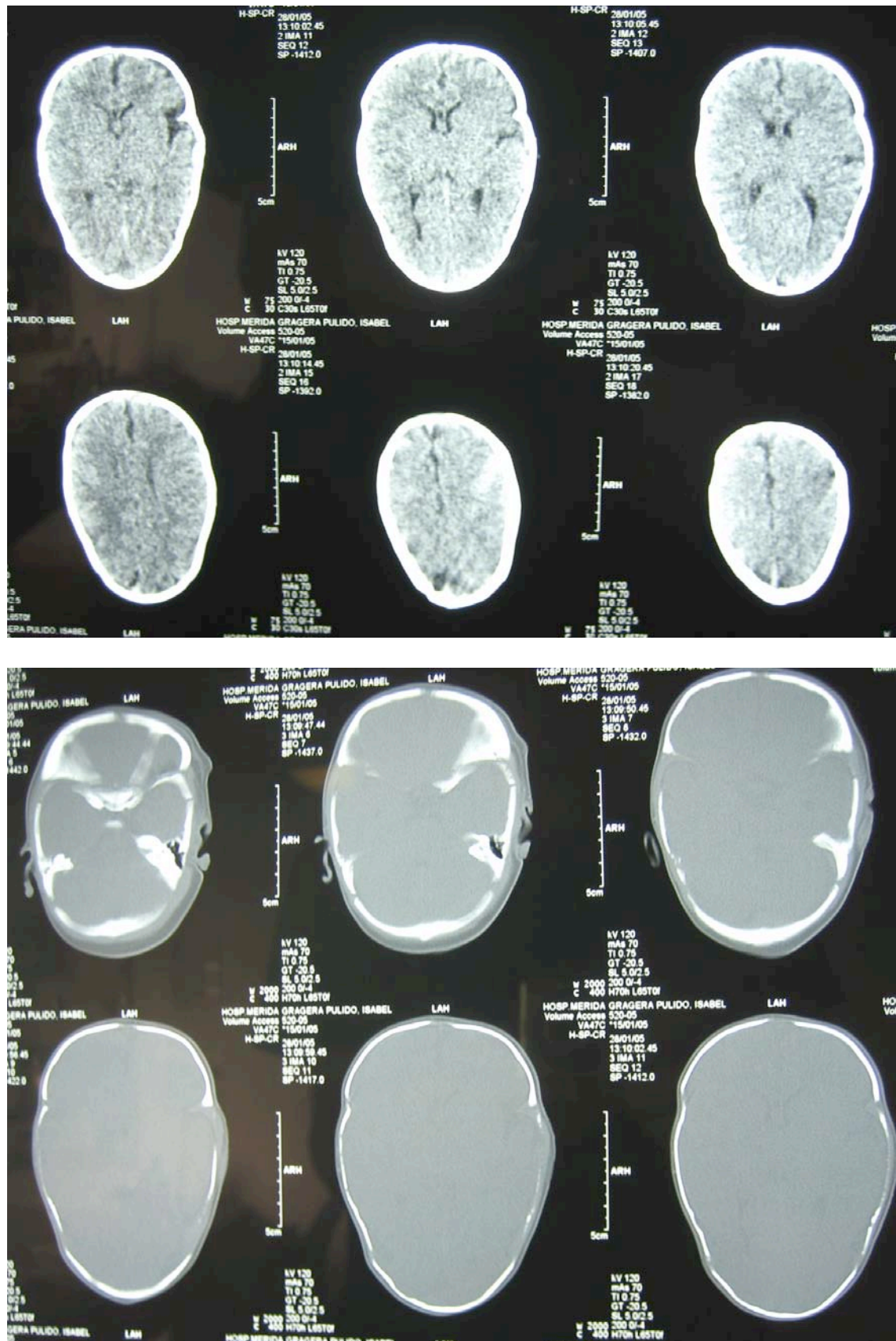
PACIENTE 12. A.S.C. POSTOPERATORIO 1 AÑO



PACIENTE 13. I.G.P. PREOPERATORIO

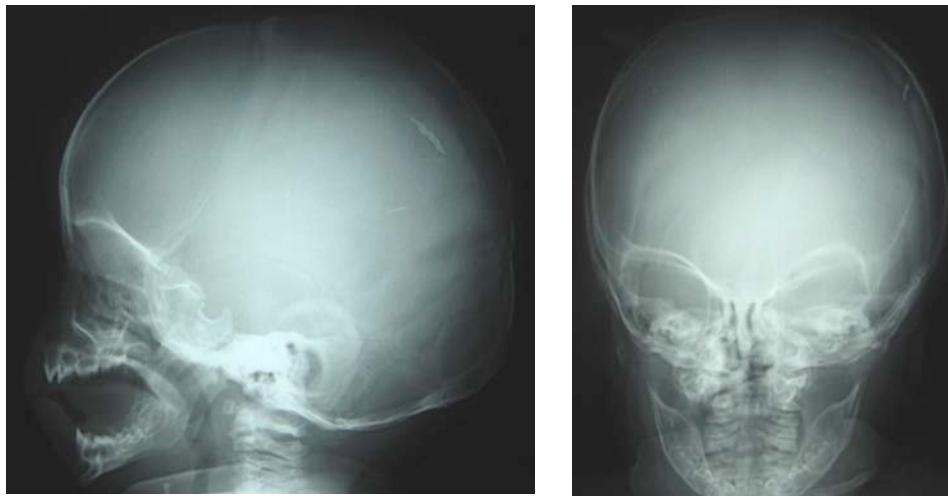


PACIENTE 13. I.G.P. TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

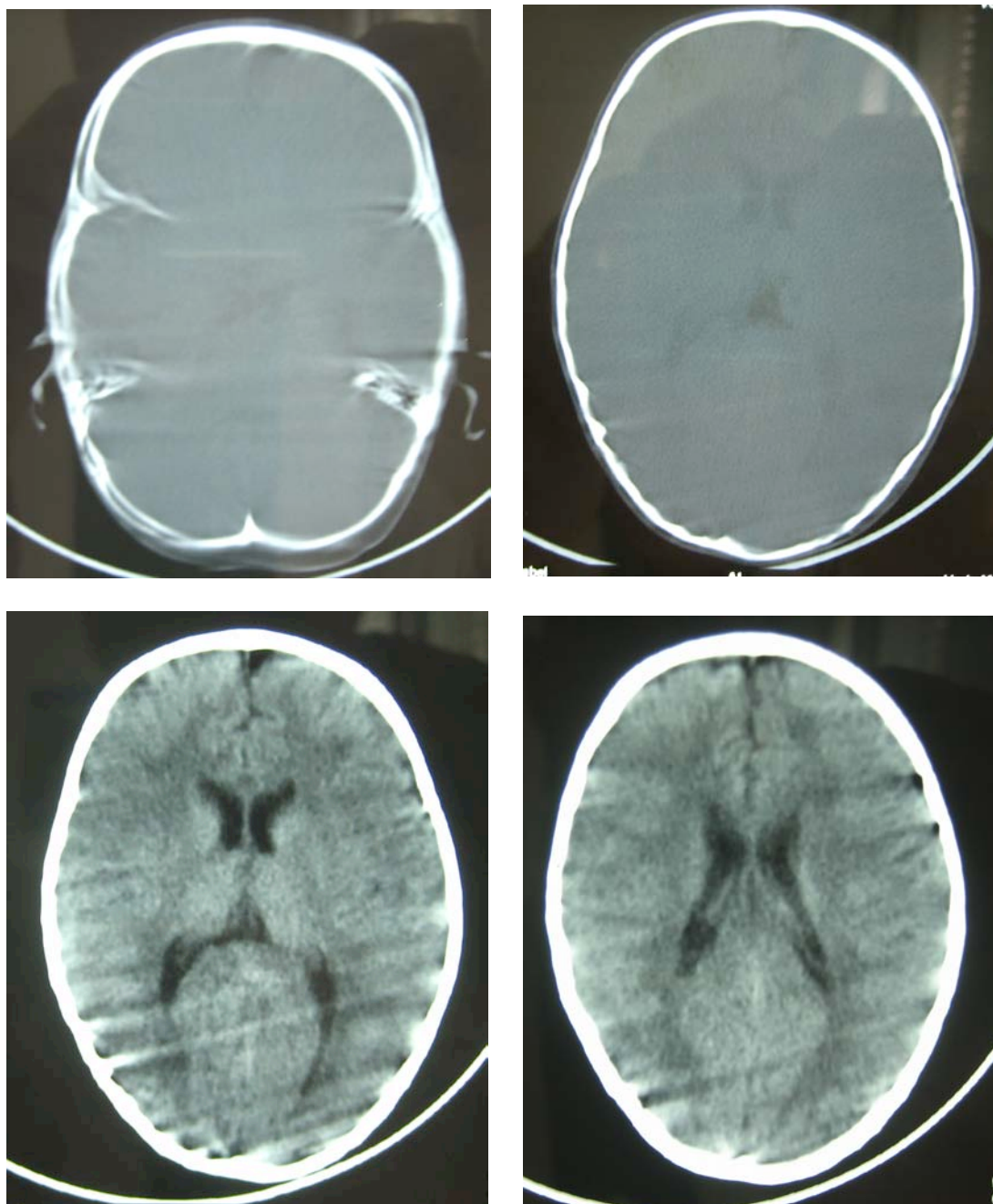
PACIENTE 13. I.G.P. RX POSTOPERATORIA 1 MES



PACIENTE 13. I.G.P. POSTOPERATORIA 6 MESES



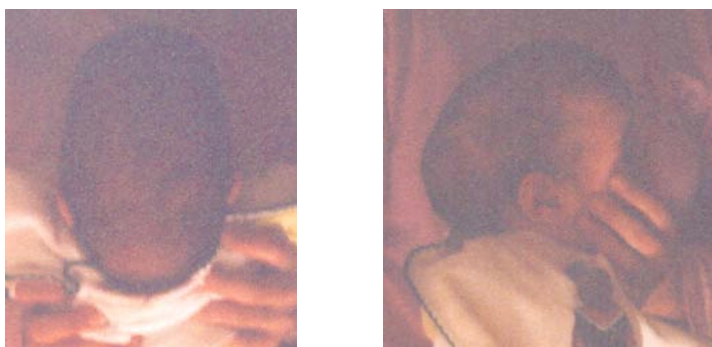
PACIENTE 13. I.G.P. TC POSTOPERATORIO 6 MESES



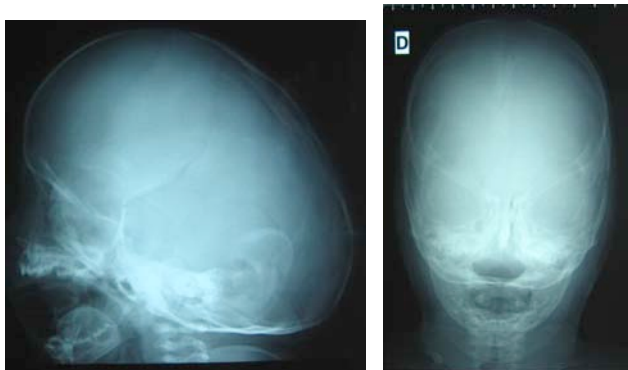
PACIENTE 13. I.G.P. POSTOPERATORIO 9 MESES



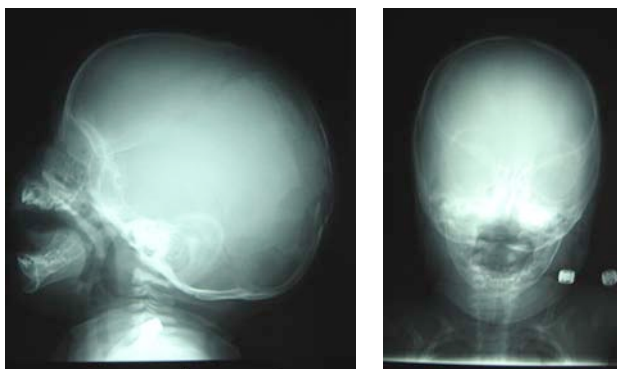
PACIENTE 14. M.G.M. PREOPERATORIO



PACIENTE 14.M.G.M. RX PREOPERATORIAS



PACIENTE 14.M.G.M. RX POSTOPERATORIAS 1 MES



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 14. M.G.M. POSTOPERATORIO 1 AÑO



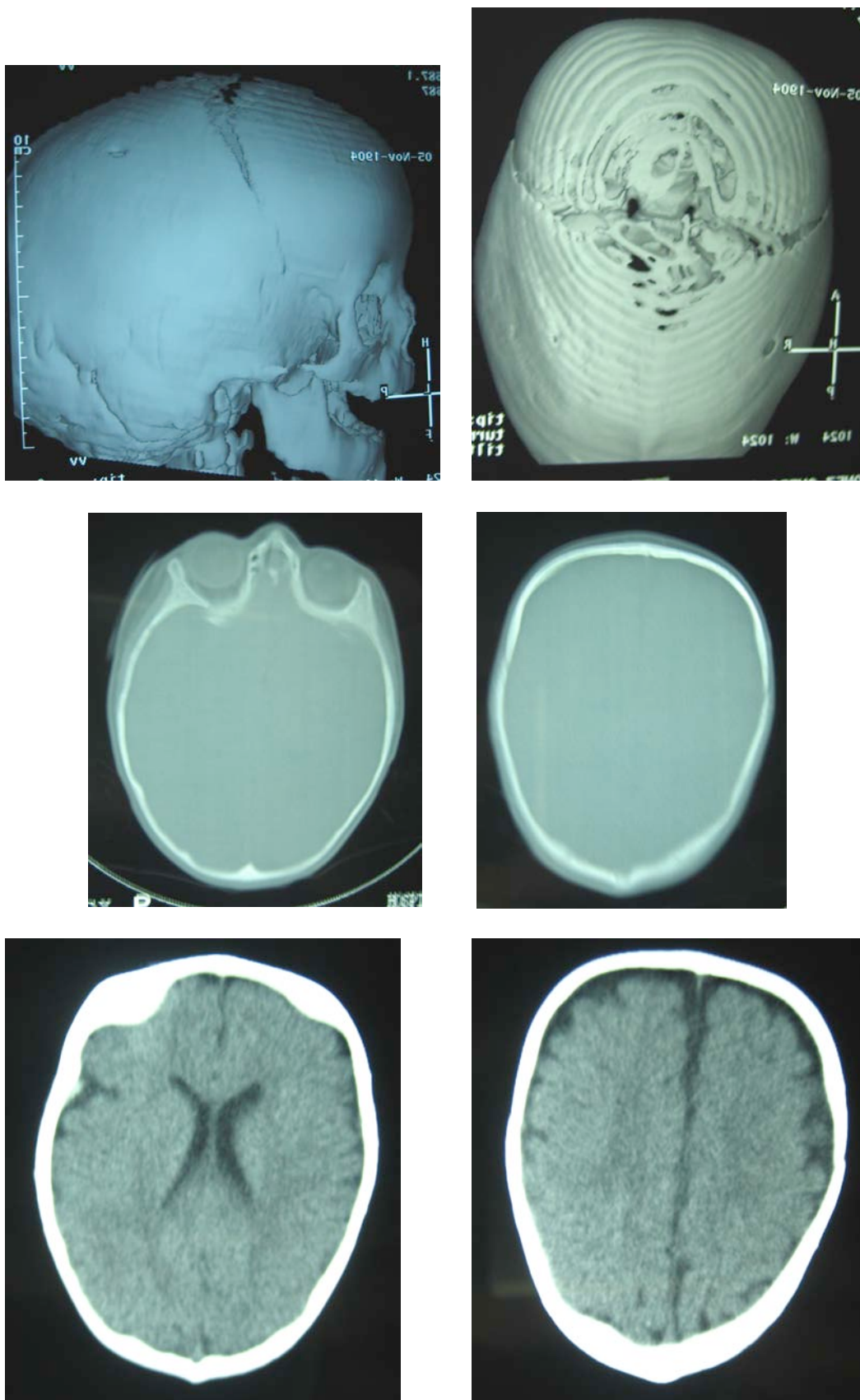
Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 15. G.G.Q. PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 15. G.G.Q. TC PREOPERATORIO

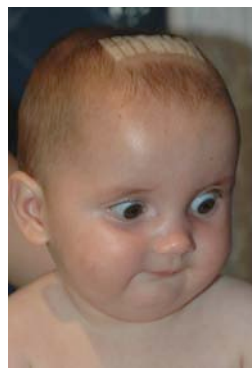


PACIENTE 15. G.G.Q. PLANIFICACIÓN INTRAOPERATORIA



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

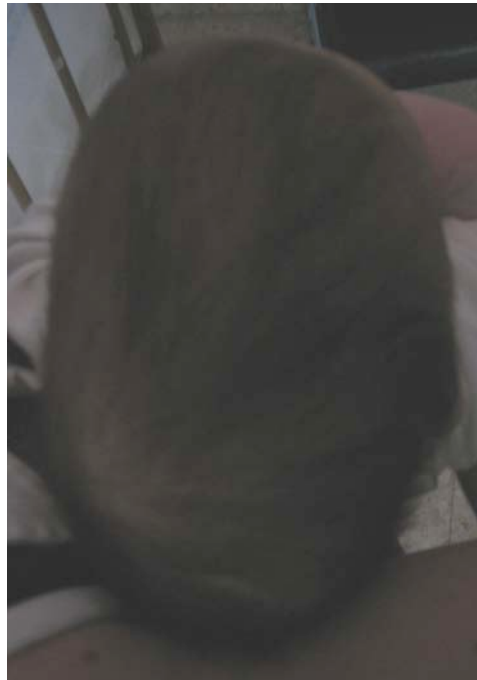
PACIENTE 15. G.G.Q. POSTOPERATORIO INMEDIATO



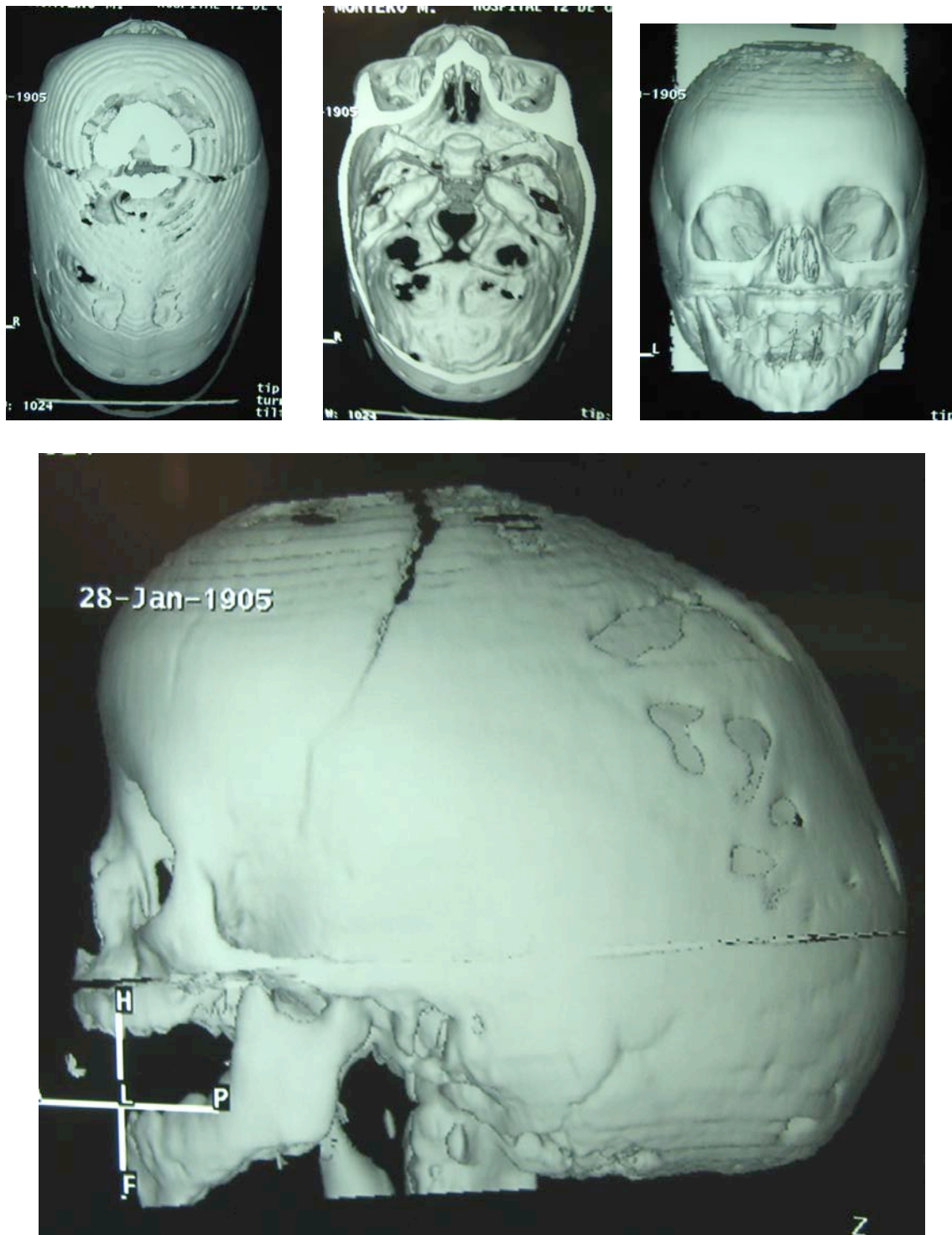
PACIENTE 15. G.G.Q. POSTOPERATORIO 4 AÑOS



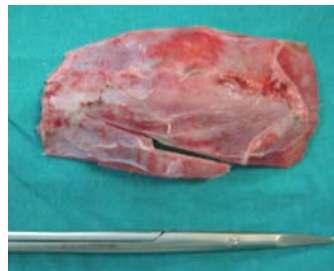
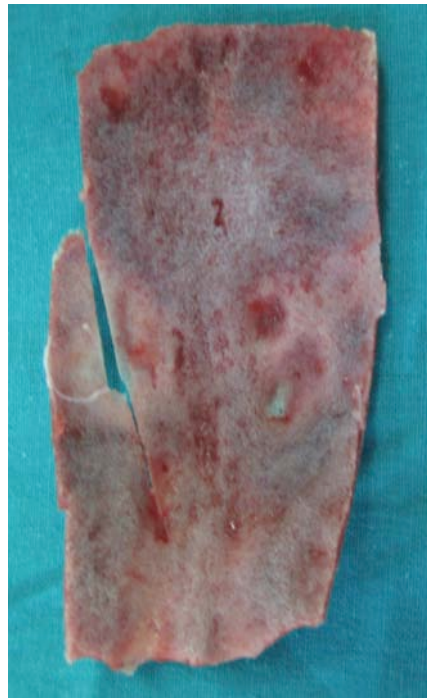
PACIENTE 16. M.F.M. PREOPERATORIO



PACIENTE 16. M.F.M. TC PREOPERATORIO



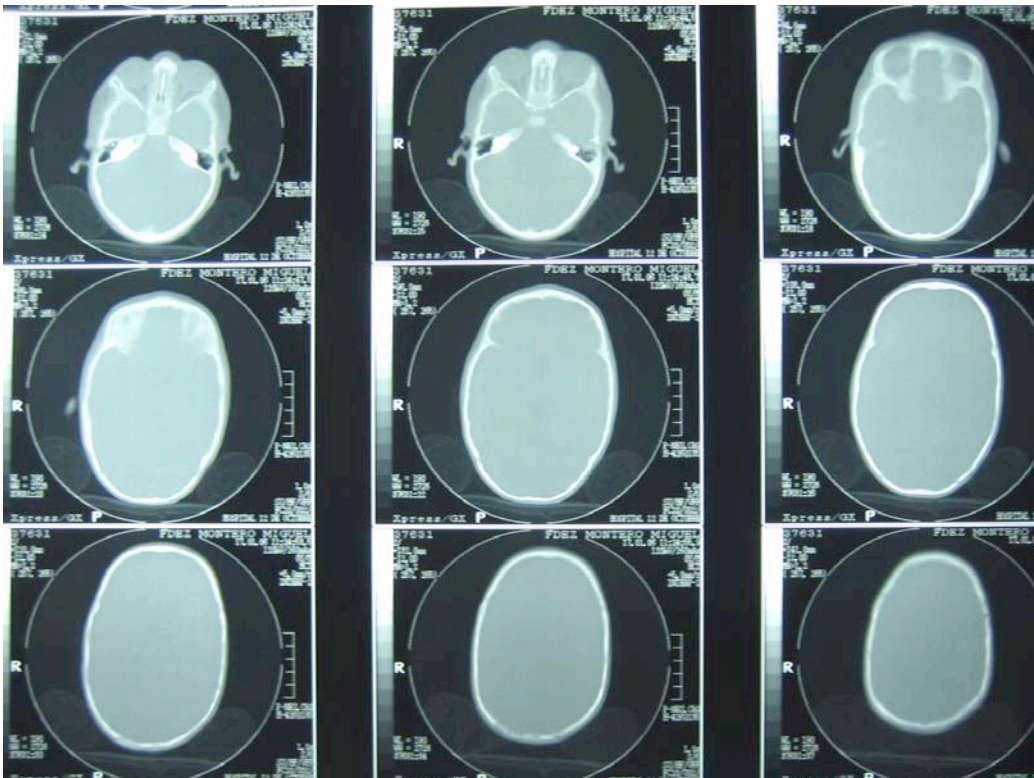
PACIENTE 16. M.F.M. INTRAOPERATORIO



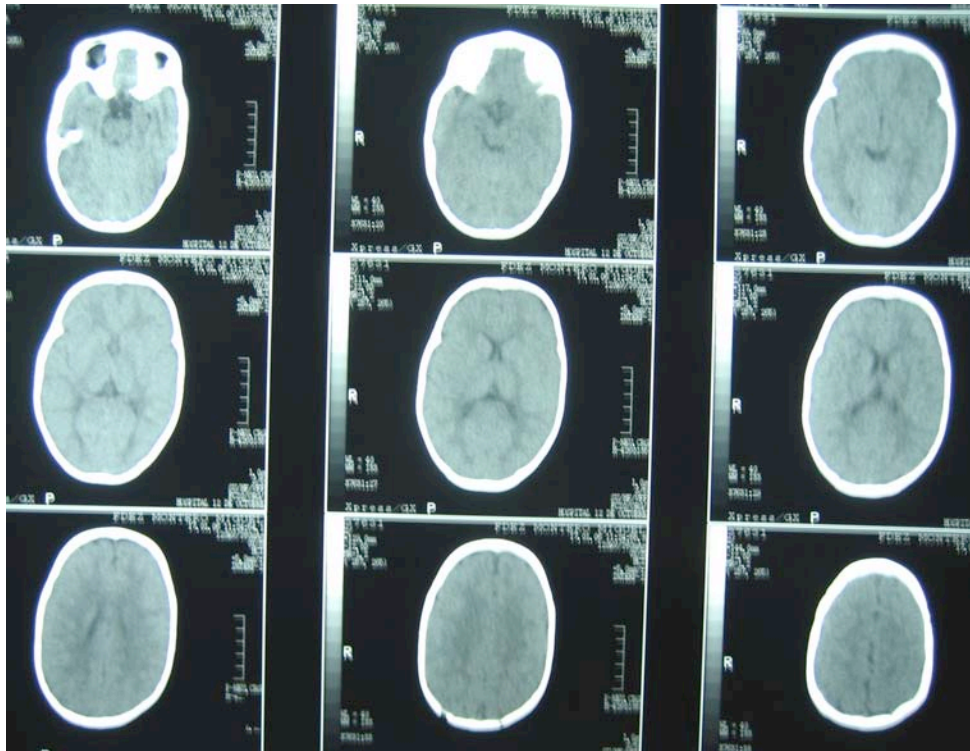
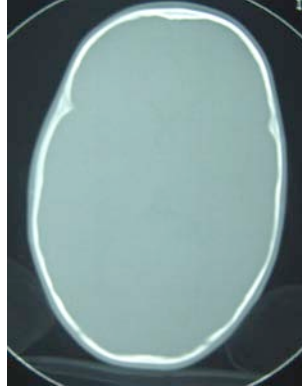
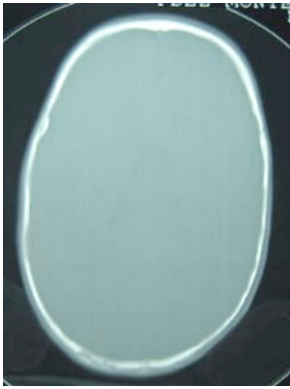
PACIENTE 16. M.F.M. POSTOPERATORIO 9 MESES



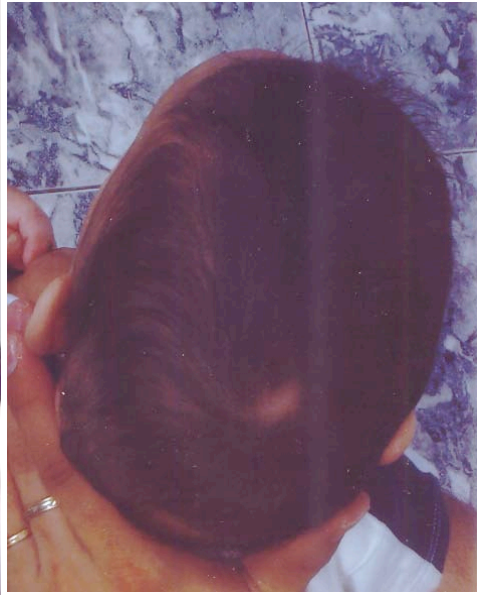
PACIENTE 16. M.F.M. TC POSTOPERATORIO 9 MESES



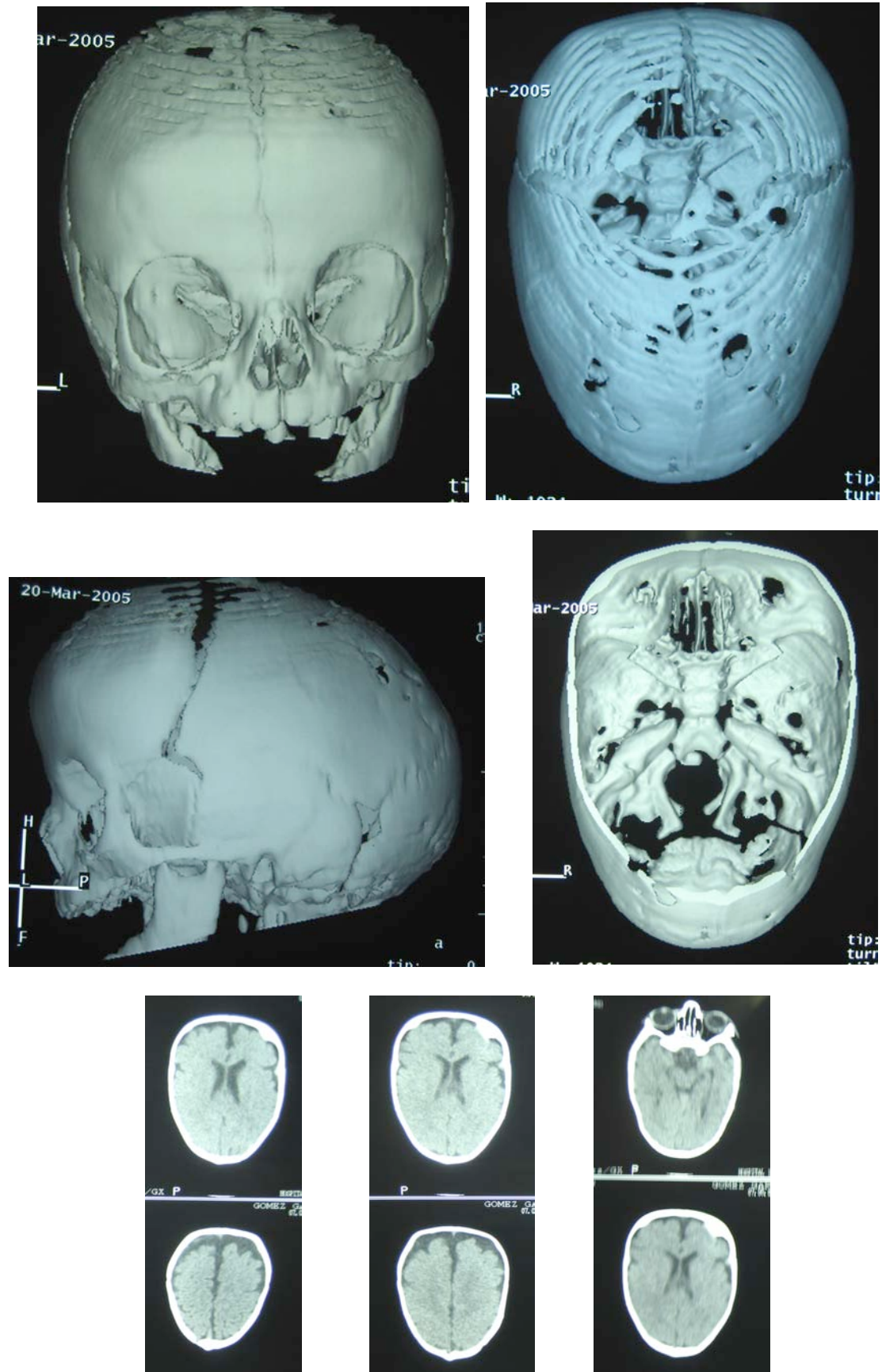
PACIENTE 16. M.F.M. TC POSTOPERATORIO 9 MESES



PACIENTE 17. C.G.G. PREOPERATORIO

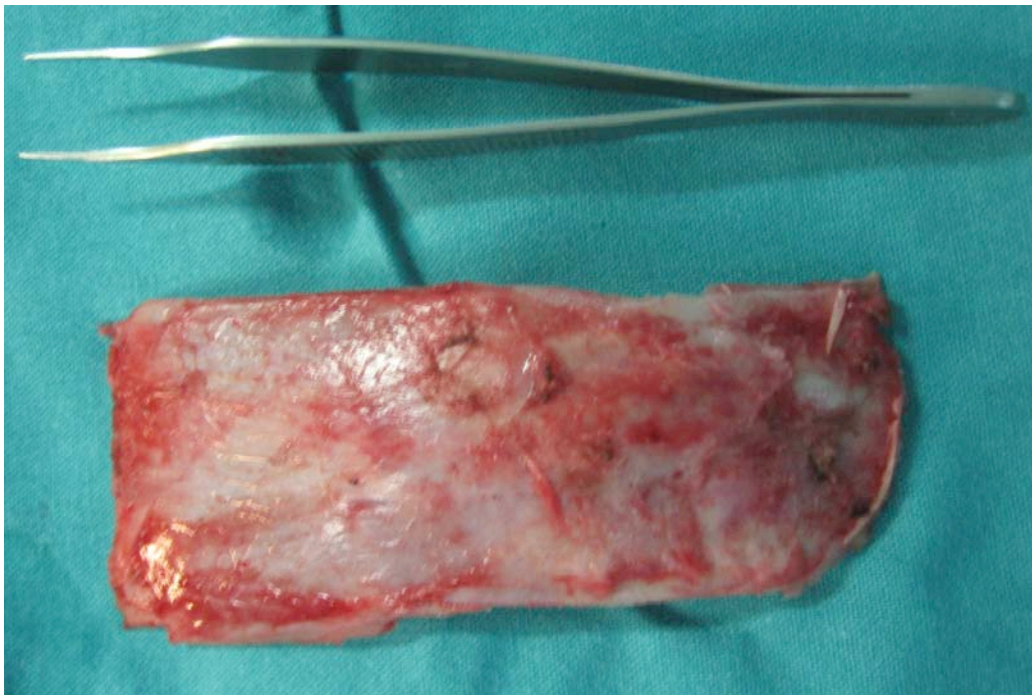


PACIENTE 17. C.G.G. TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

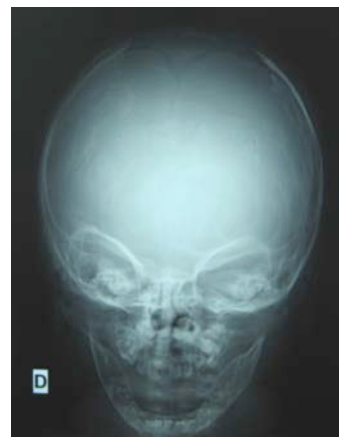
PACIENTE 17. C.G.G. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 17. C.G.G. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 17. C.G.G. RX POSTOPERATORIO 1 SEMANA

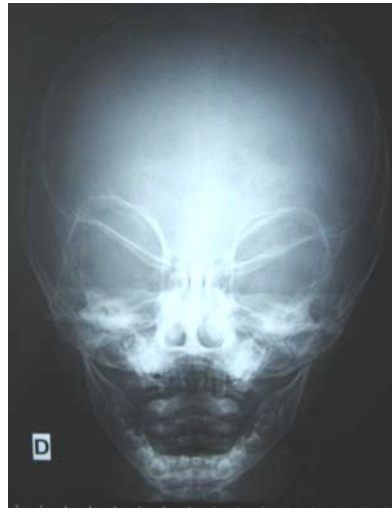


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 17. C.G.G. POSTOPERATORIO 6 MESES



PACIENTE 17. C.G.G. RX POSTOPERATORIAS 1 AÑO



PACIENTE 17. C.G.G. POSTOPERATORIO 1 AÑO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 18. V.R.G. PREOPERATORIO

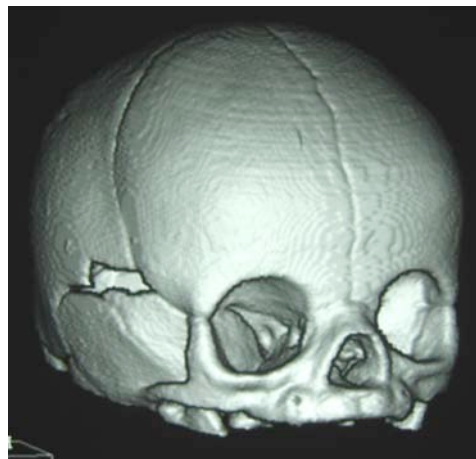
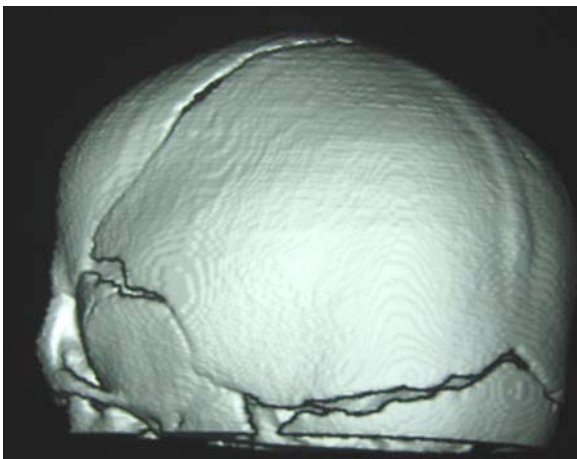
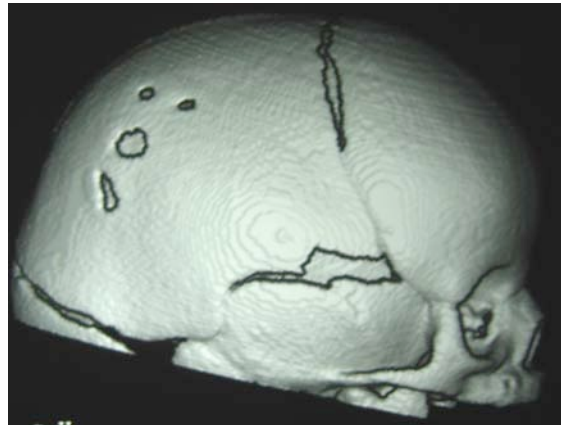
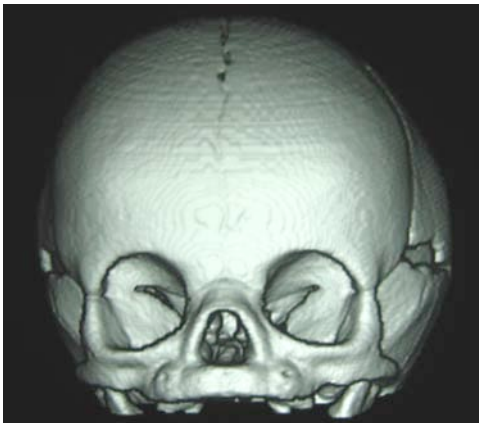


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 18. V.R.G. RX PREOPERATORIAS



PACIENTE 18. V.R.G. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 18. V.R.G. RX POSTOPERATORIA 1 SEMANA



PACIENTE 18. V.R.G. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 19. S.L.G. PREOPERATORIO

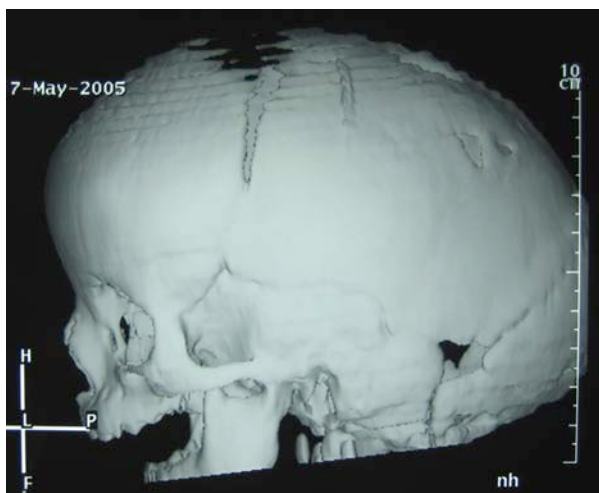
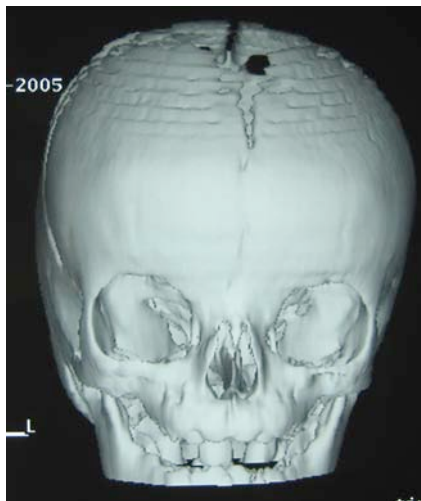


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

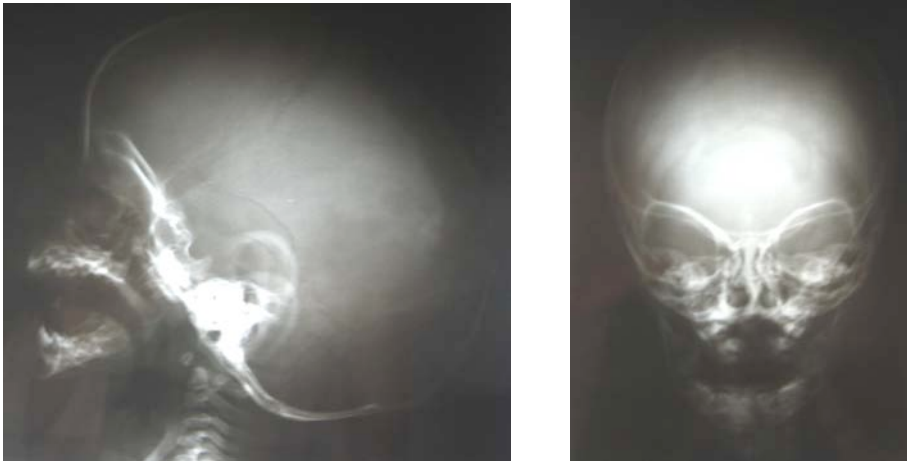
PACIENTE 19. S.L.G. RX PREOPERATORIAS



PACIENTE 19. S.L.G. TC PREOPERATORIO



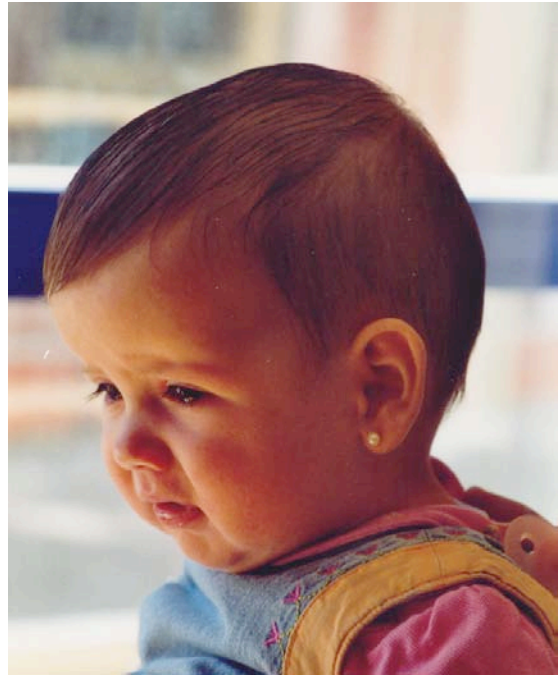
PACIENTE 19. S.L.G. RX POSTOPERATORIAS 1 MES



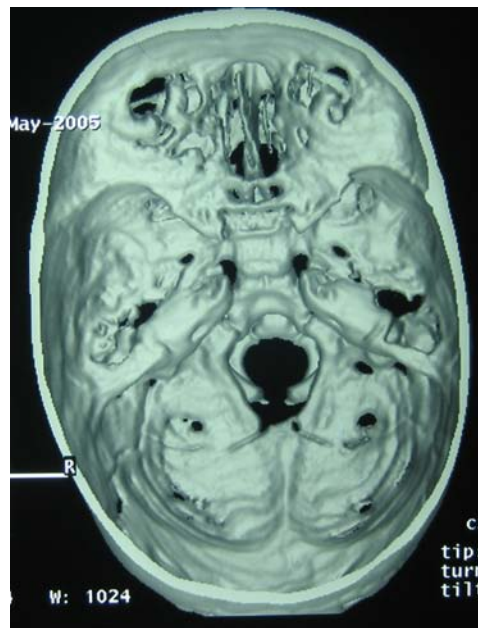
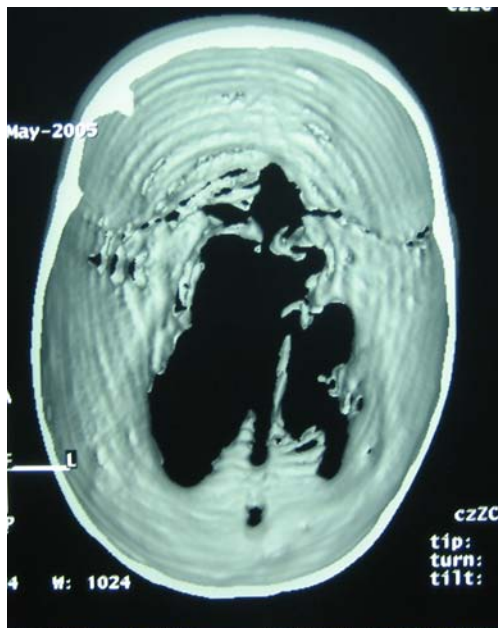
PACIENTE 19. S.L.G. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 19. S.L.G. POSTOPERATORIO 9 MESES



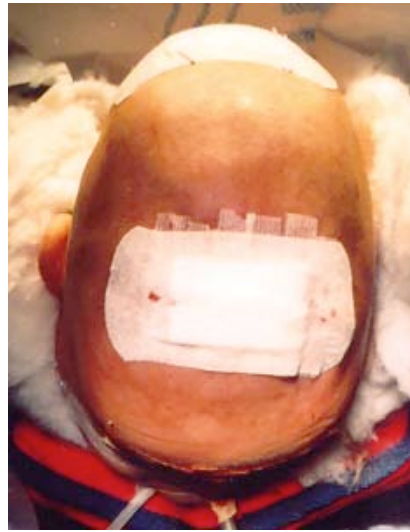
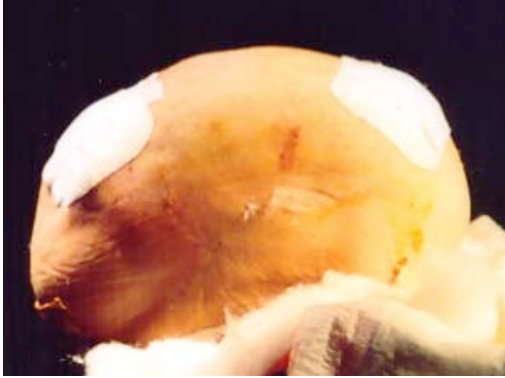
PACIENTE 19. S.L.G. TC POSTOPERATORIO 24 MESES



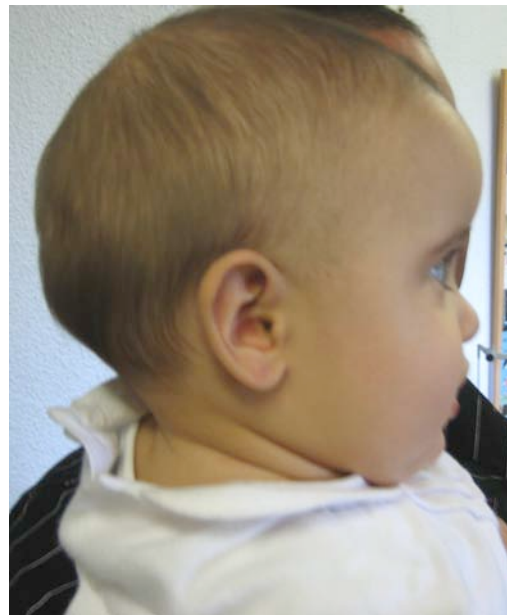
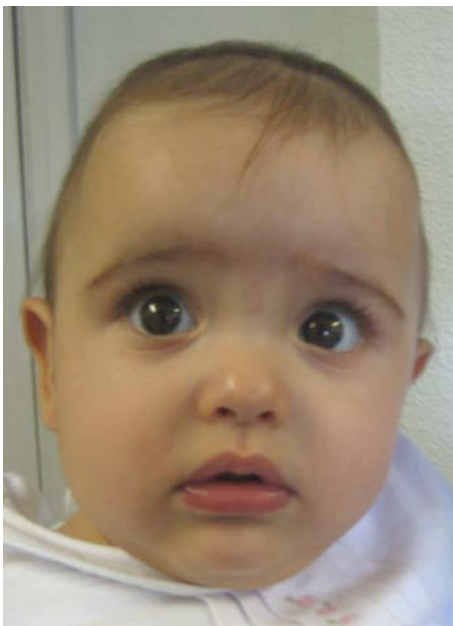
PACIENTE 20. J.C.O.E. PREOPERATORIO



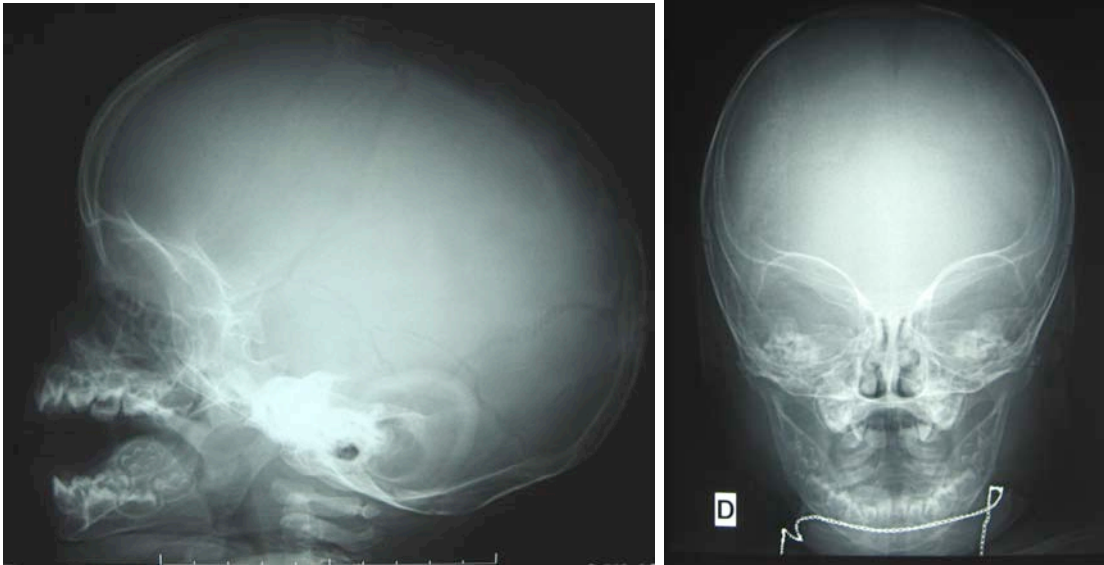
PACIENTE 20. J.C.O.E. INTRAOPERATORIA FINAL



PACIENTE 20. J.C.O.E. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 20. J.C.O.E. RX POSTOPERATORIAS 3 MESES



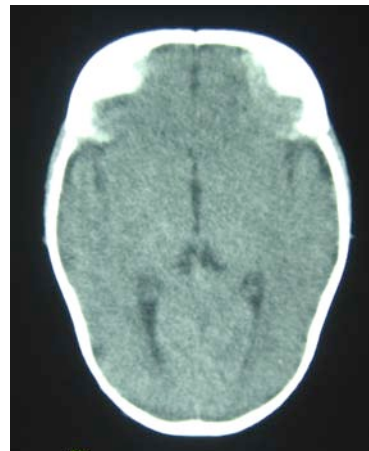
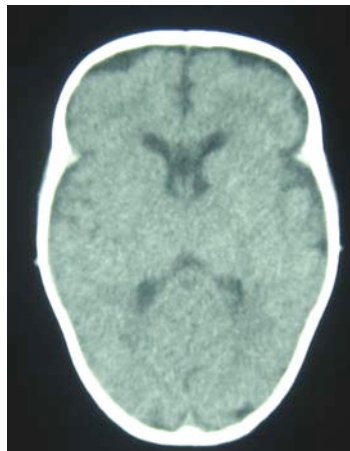
PACIENTE 20. J.C.O.E. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 20. J.C.O.E. POSTOPERATORIO 1 AÑO



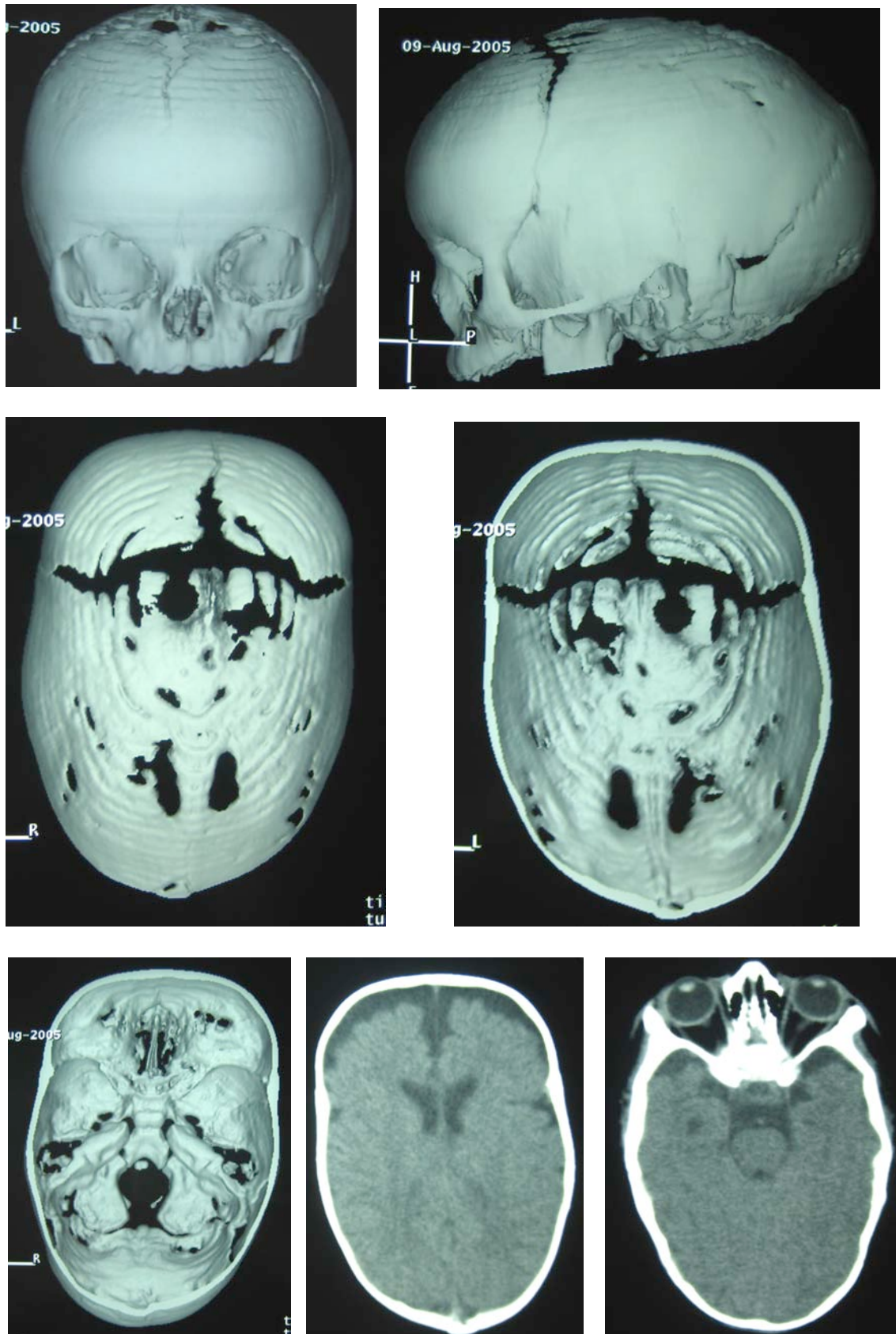
PACIENTE 20. J.C.O.E. POSTOPERATORIO 4 AÑOS



PACIENTE 21. H.B.D. PREOPERATORIO

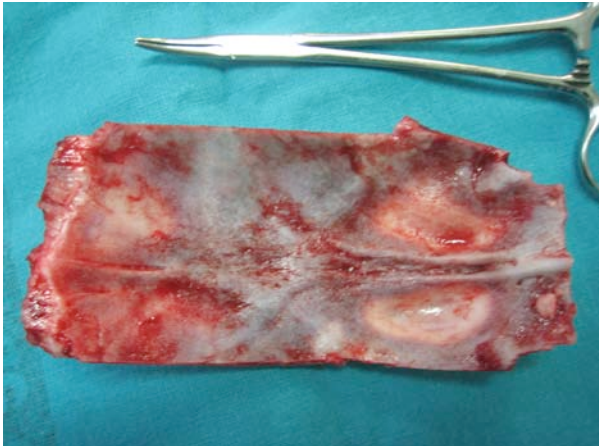
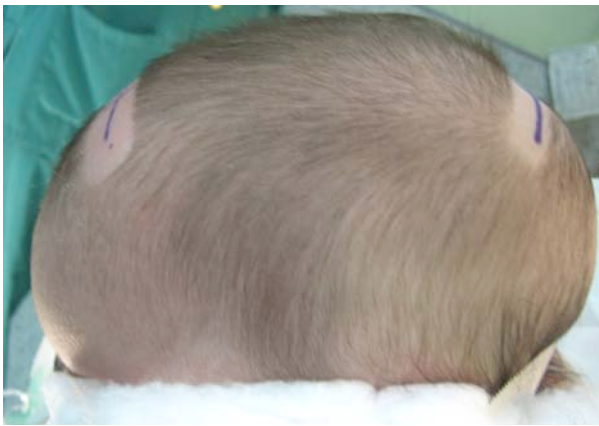


PACIENTE 21. H.B.D. TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

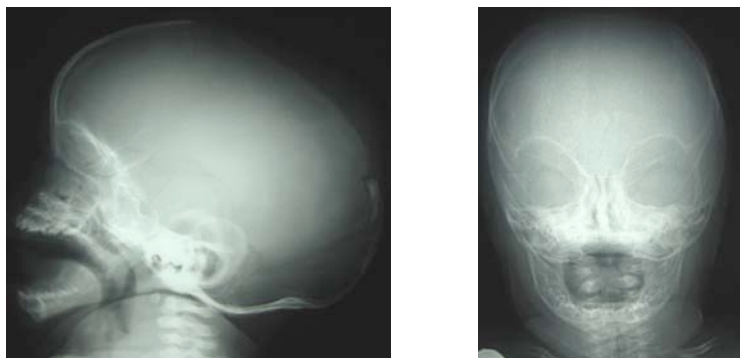
PACIENTE 21. H.B.D. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 21. H.B.D. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 21. H.B.D.RX POSTOPERATORIAS 1 SEMANA

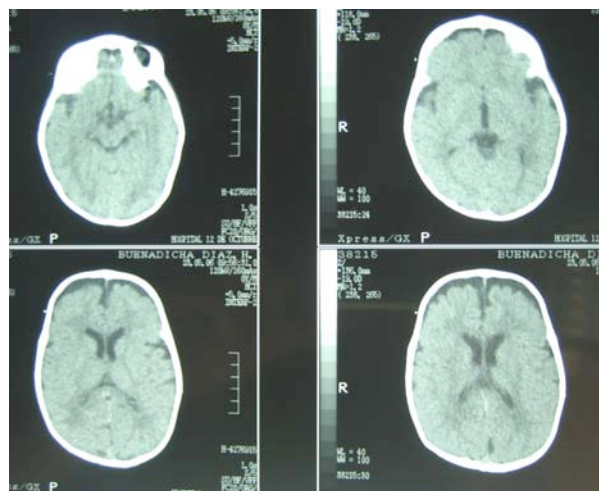
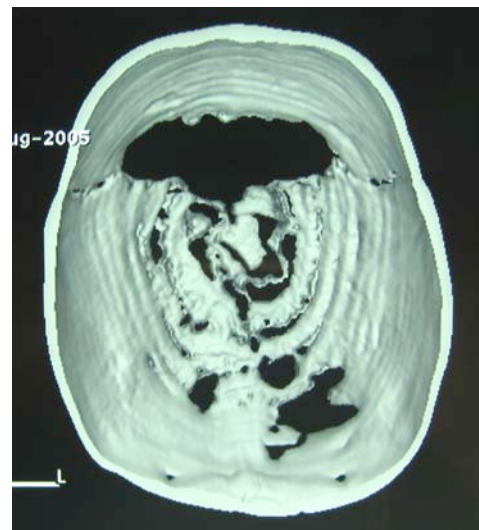


PACIENTE 21. H.B.D. POSTOPERATORIO 3 MESES.



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 21. H.B.D. TC POSTOPERATORIO 1 AÑO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

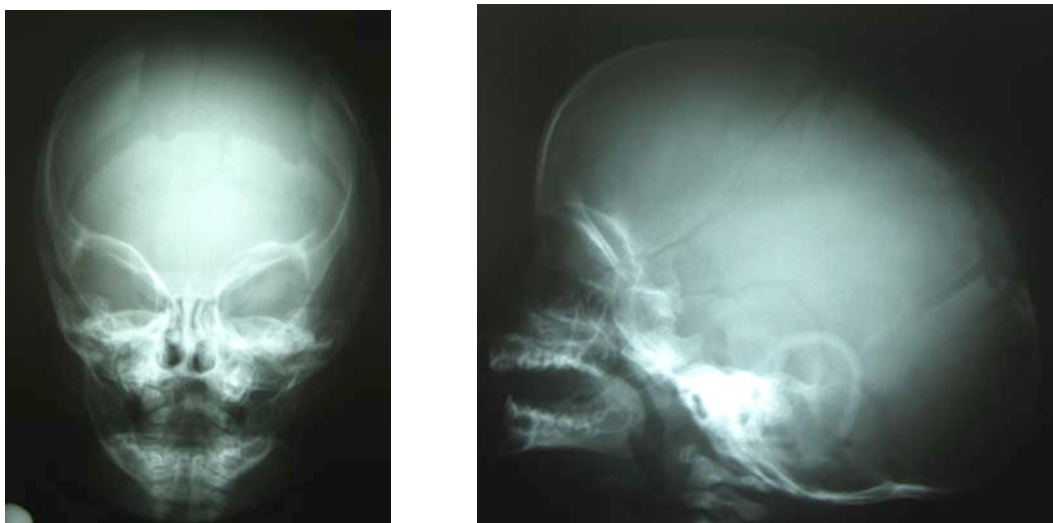
PACIENTE 21. H.B.D. POSTOPERATORIO 1 AÑO



PACIENTE 22. J.Z.P. TC PREOPERATORIO

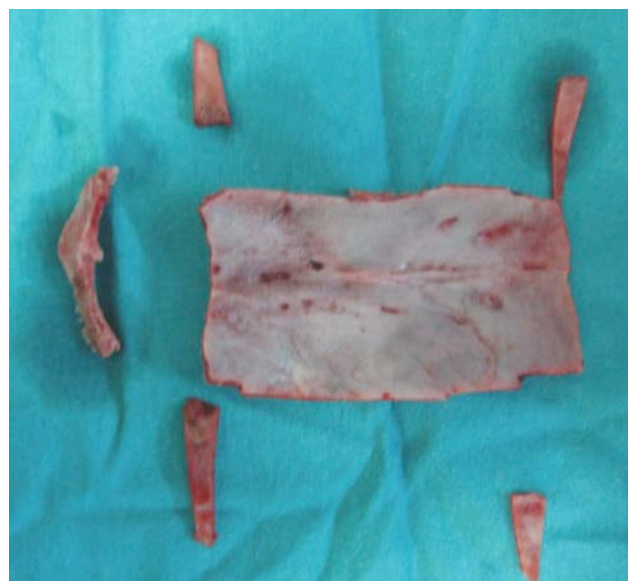


PACIENTE 22. J.Z.P. RX POSTOPERATORIAS1 SEMANA



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 22. J.Z.P. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 22. J.Z.P. POSTOPERATORIO INMEDIATO



- Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

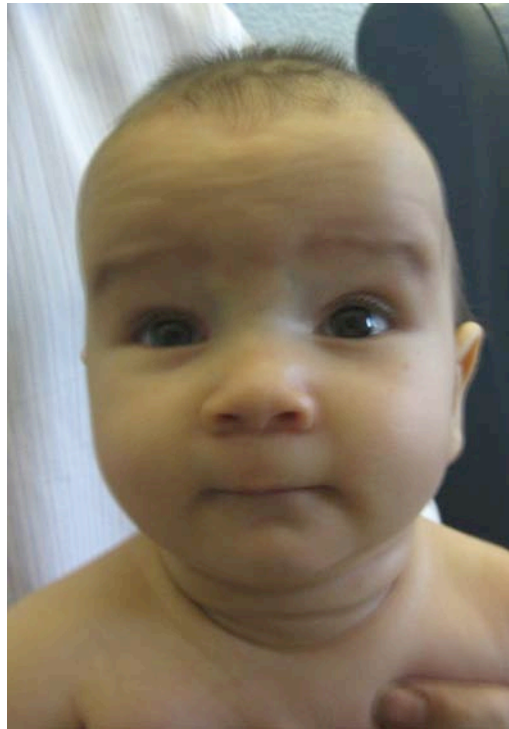
PACIENTE 22. J.Z.P. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 22. J.Z.P. POSTOPERATORIO 3 AÑOS



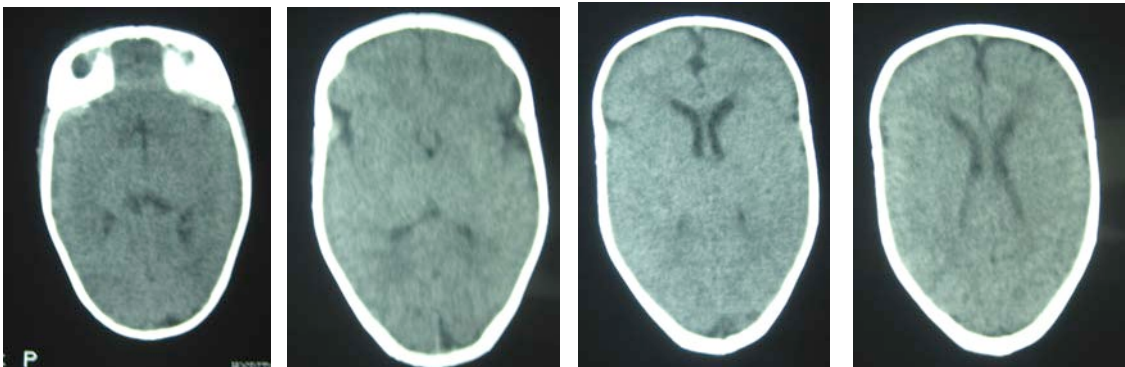
PACIENTE 23. R.V.M. PREOPERATORIO



PACIENTE 23. R.V.M. PREOPERATORIO

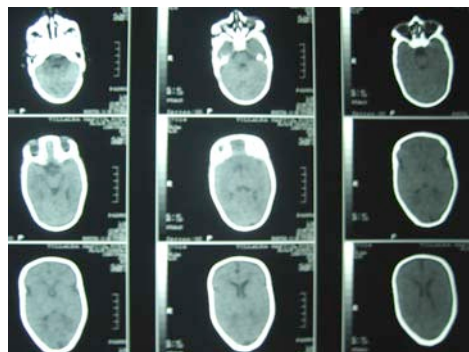
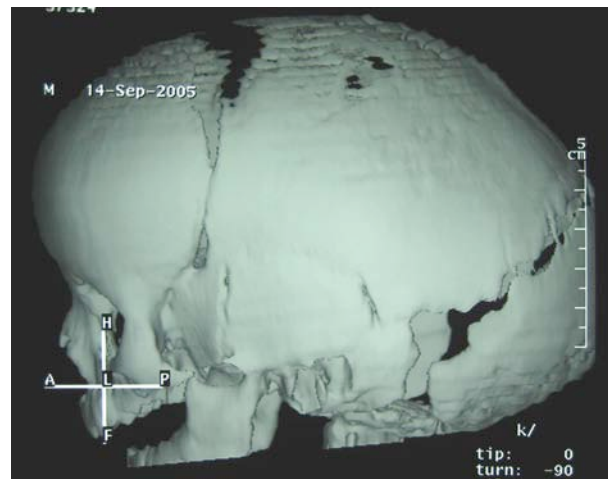
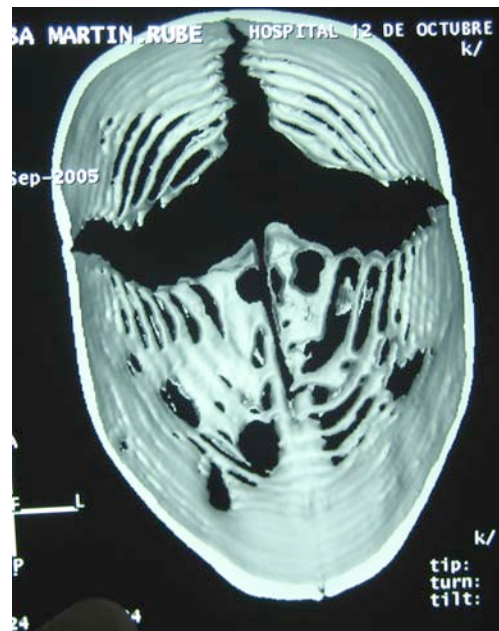


PACIENTE 23. R.V.M. TC PREOPERATORIO



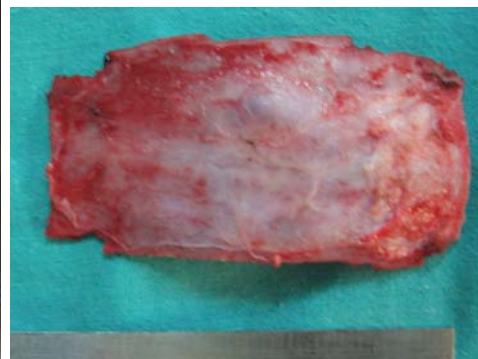
Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 23. R.V.M. TC PREOPERATORIO

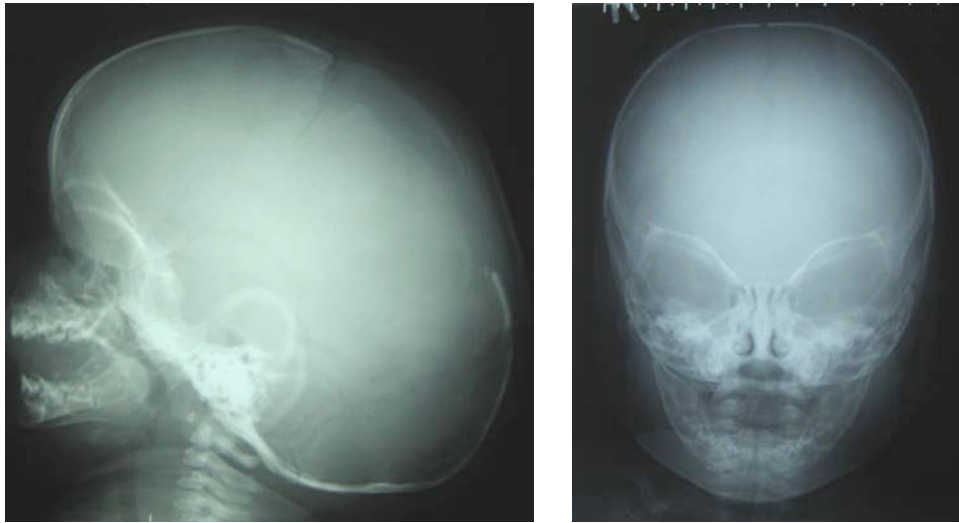


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 23. R.V.M. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 23. R.V.M. RX POSTOPERATORIAS 1 SEMANA



PACIENTE 23. R.V.M. POSTOPERATORIO INMEDIATO

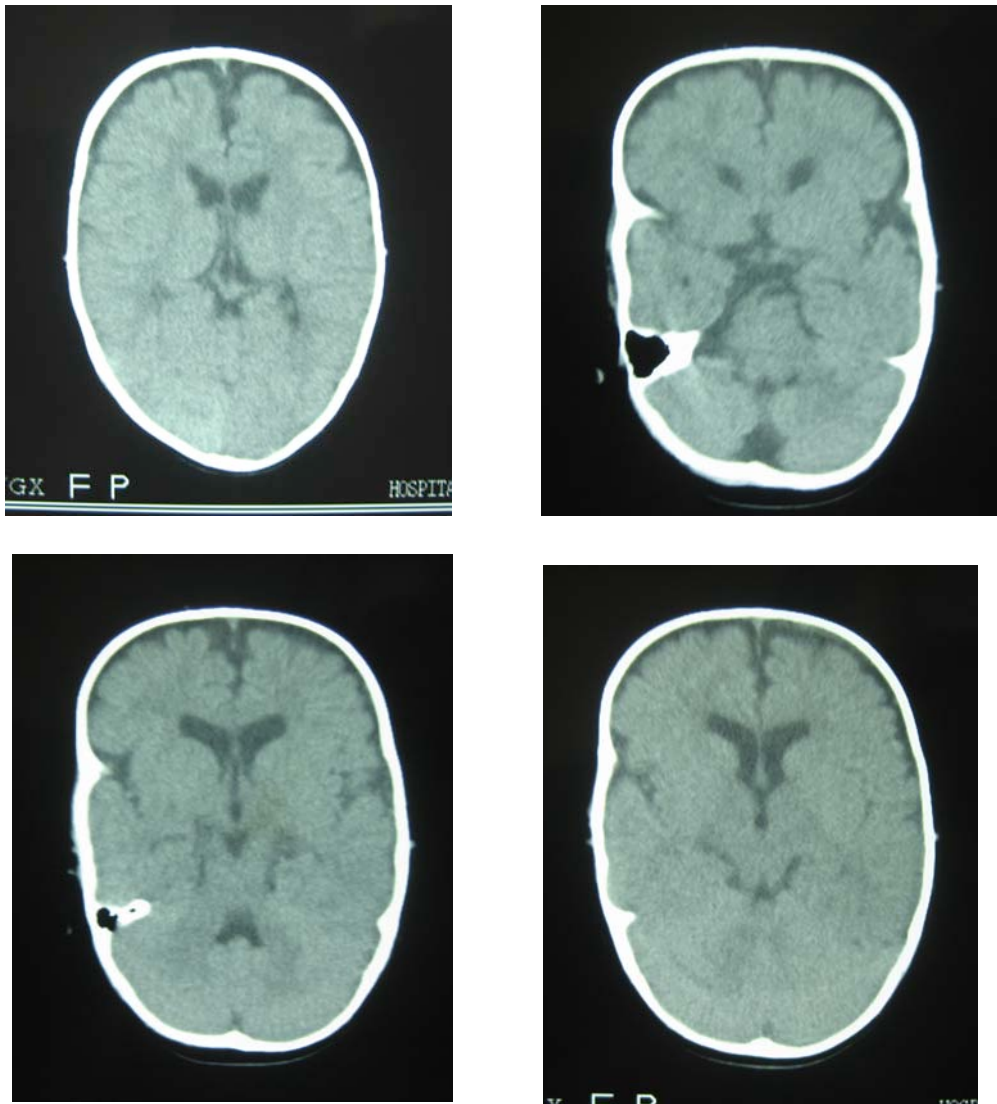


- Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

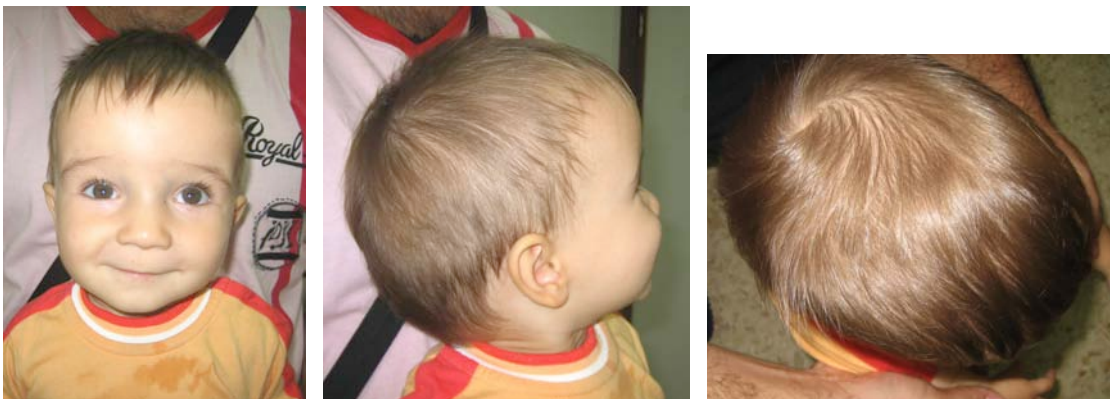
PACIENTE 23. R.V.M. POSTOPERATORIO 1MES



PACIENTE 23. R.V.M. TC POSTOPERATORIO 9 MESES



PACIENTE 23. R.V.M. POSTOPERATORIO 9 MESES.



- Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

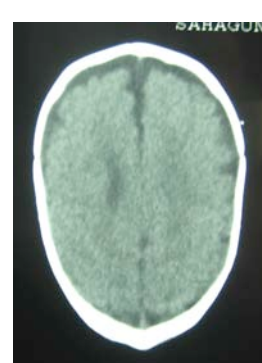
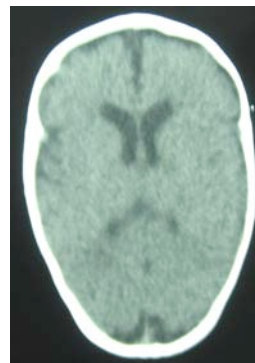
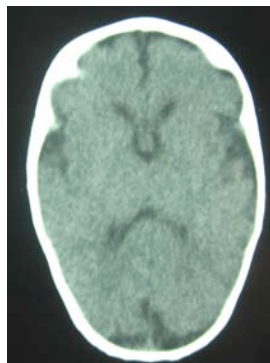
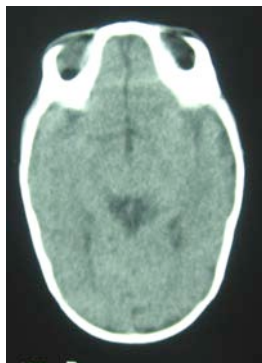
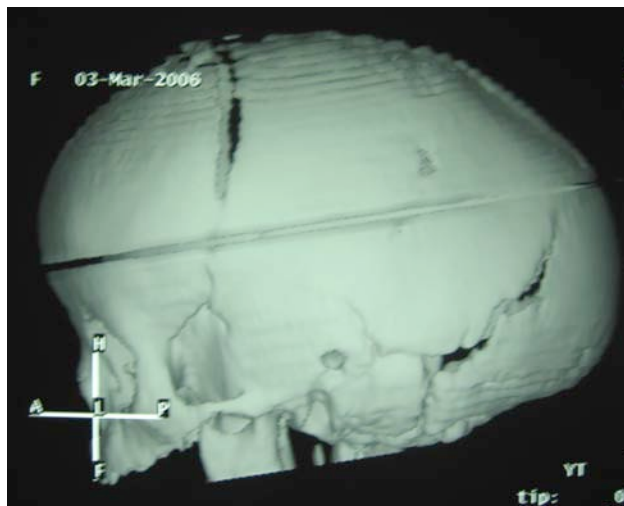
PACIENTE 23. R.V.M. POSTOPERATORIO 3 AÑOS.



PACIENTE 24. I.S.V. PREOPERATORIO

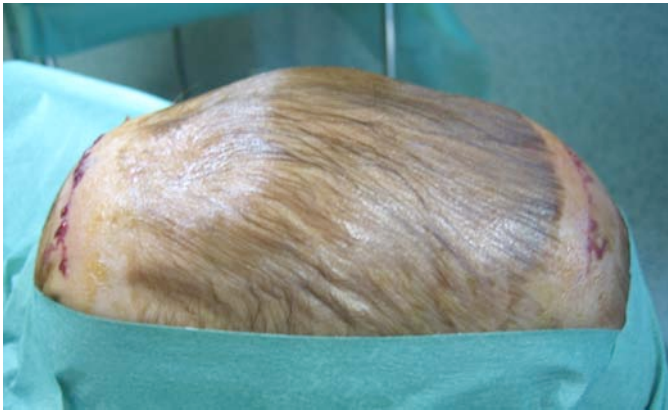


PACIENTE 24. I.S.V. TC PREOPERATORIO

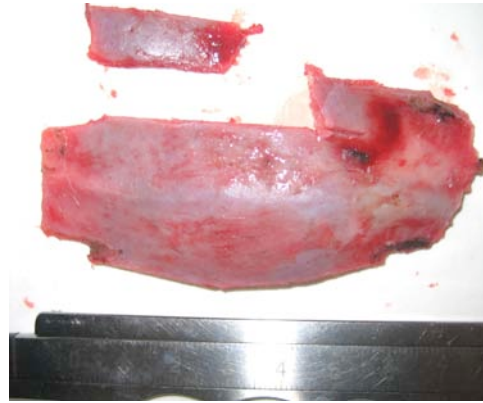


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 24. I.S.V. OPERATORIO



- Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS



PACIENTE 24. I.S.V. RX POSTOPERATORIAS INMEDIATAS



PACIENTE 24. I.S.V. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 24. I.S.V. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 24. I.S.V. POSTOPERATORIO 1 AÑO

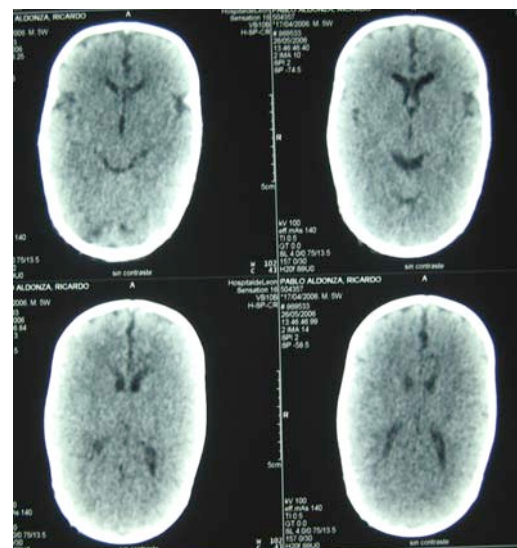
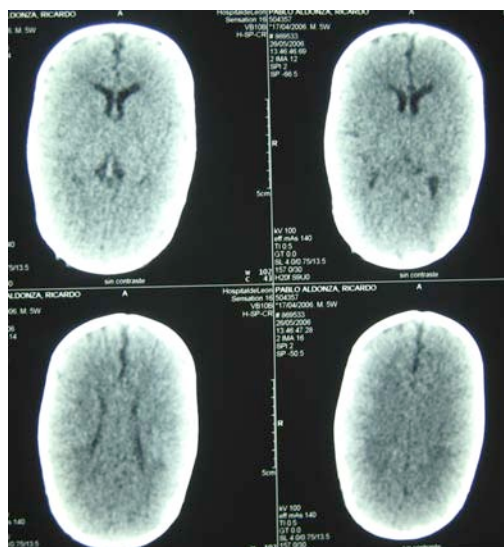
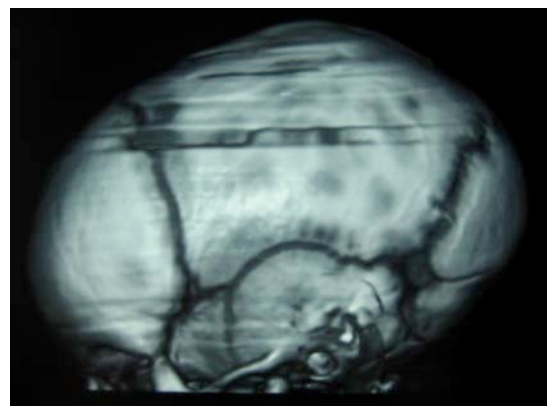
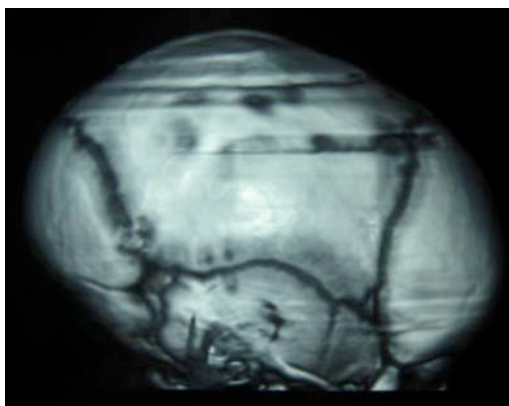


PACIENTE 25. R.P.A. PREOPERATORIO



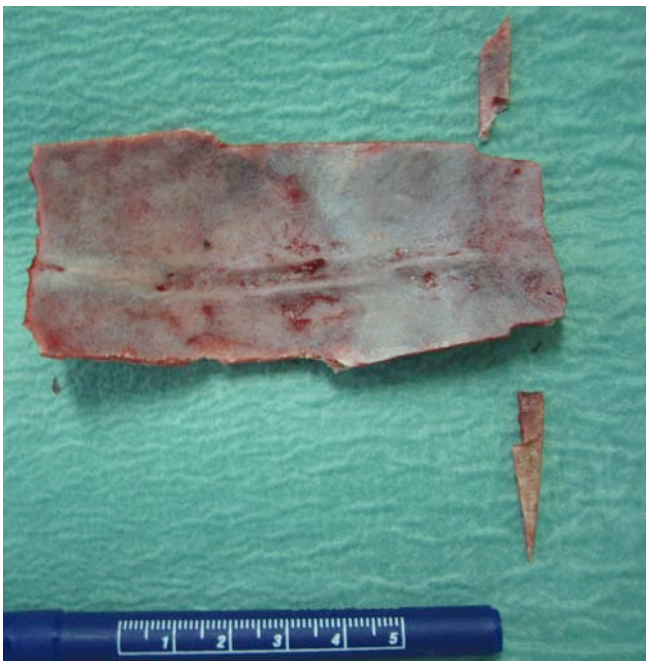
- Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 25. R.P.A. RX Y TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 25. R.P.A. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 25. R.P.A. RX POSTOPERATORIAS 1 SEMANA



PACIENTE 25. R.P.A. POSTOPERATORIO 1 SEMANA



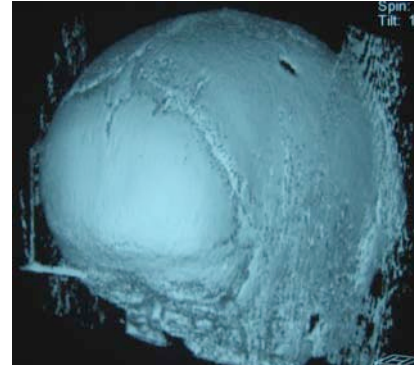
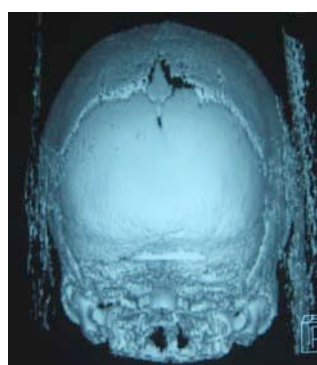
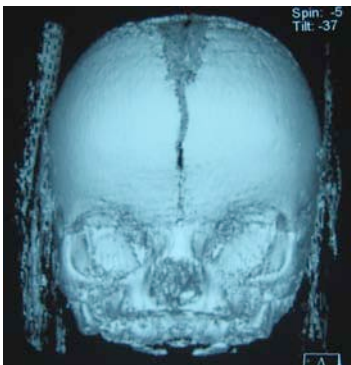
PACIENTE 25. R.P.A. POSTOPERATORIO 9 MESES



PACIENTE 26. C.B.B. PREOPERATORIO

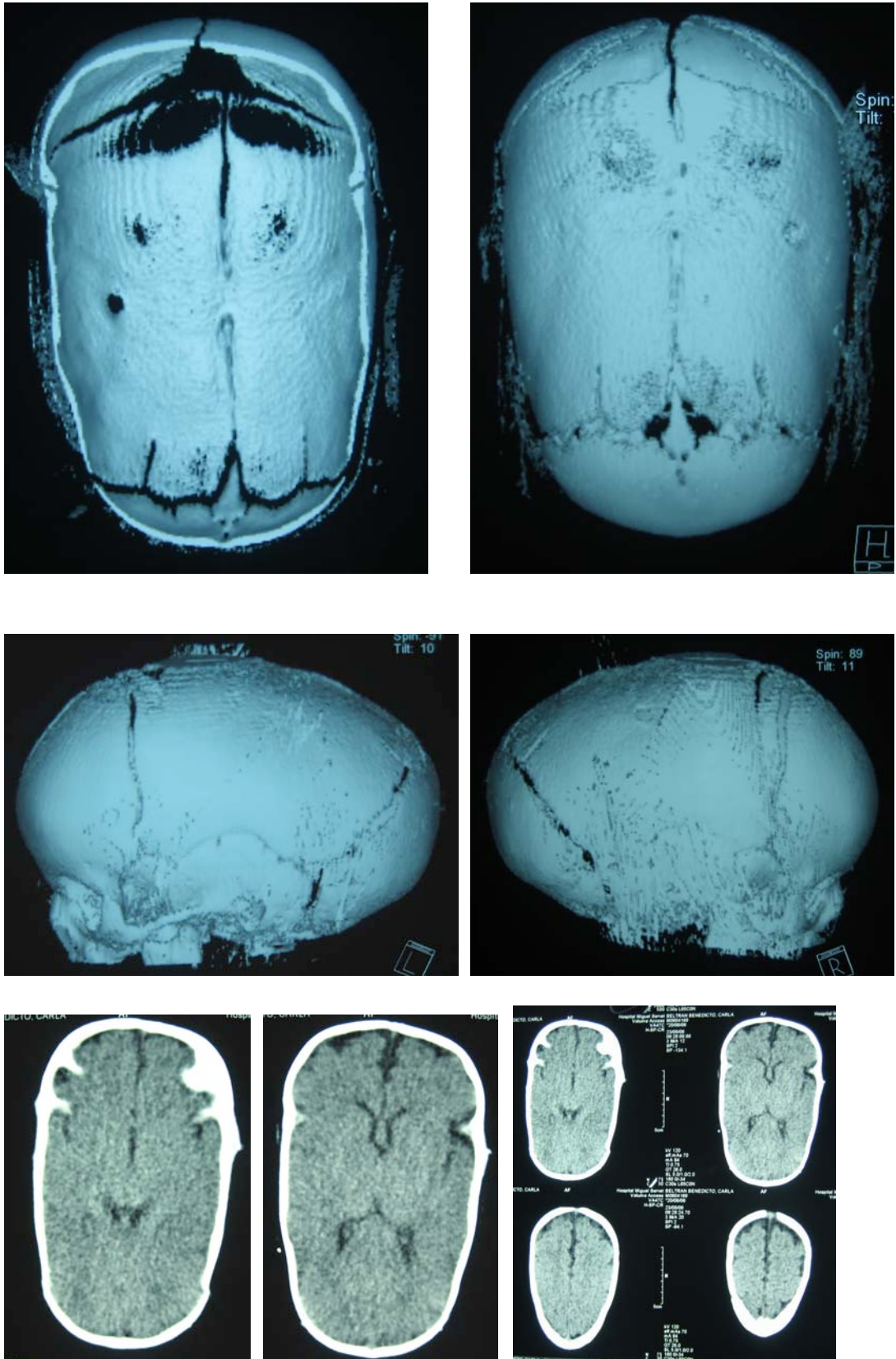


PACIENTE 26. C.B.B.TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 26. C.B.B. TC PREOPERATORIO

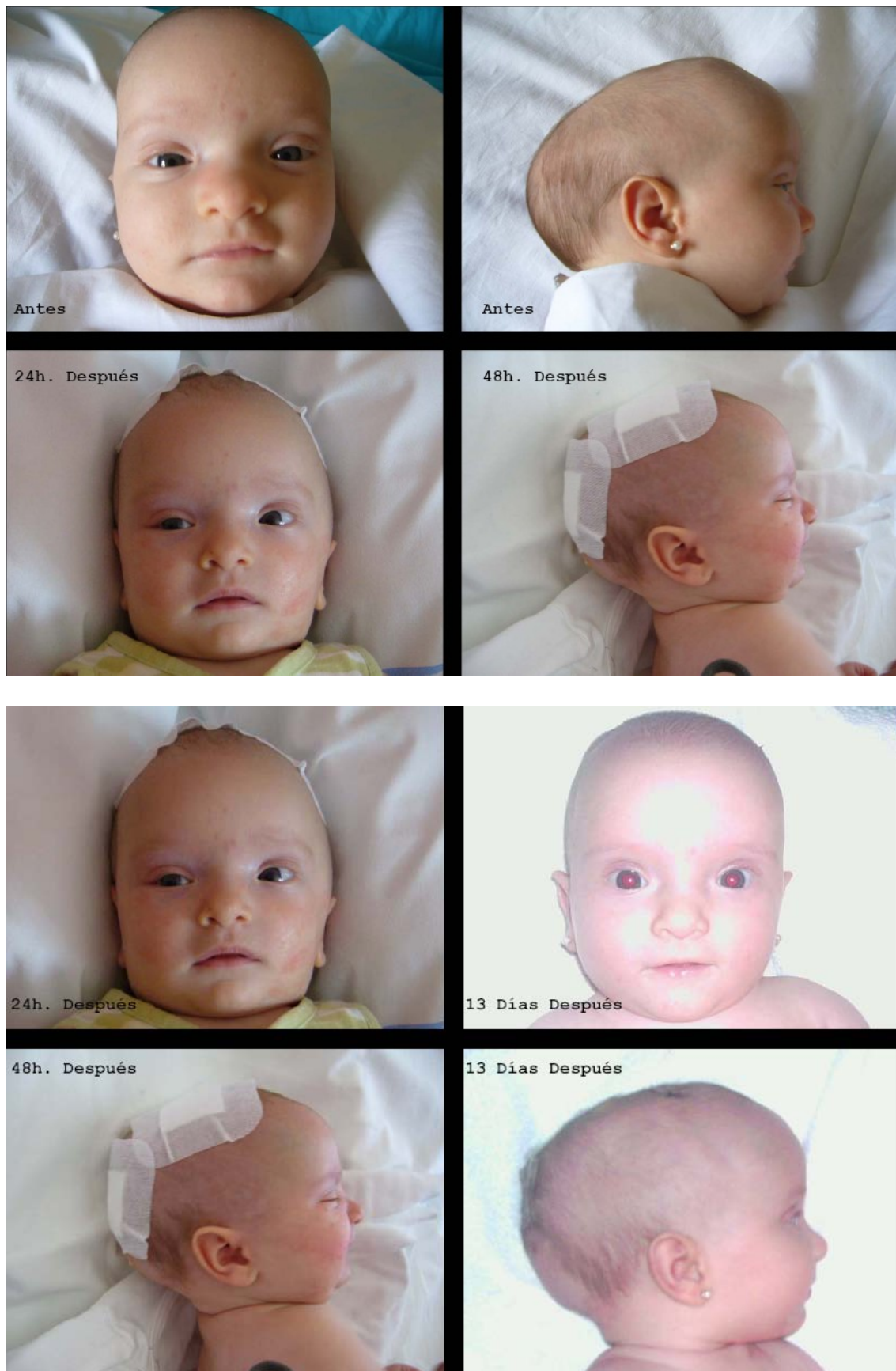


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 26. C.B.B. INTRAOPERATORIO



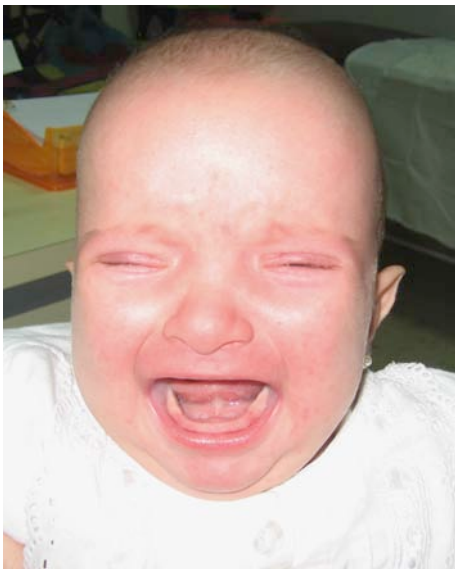
PACIENTE 26. C.B.B. POSTOPERATORIO INMEDIATO



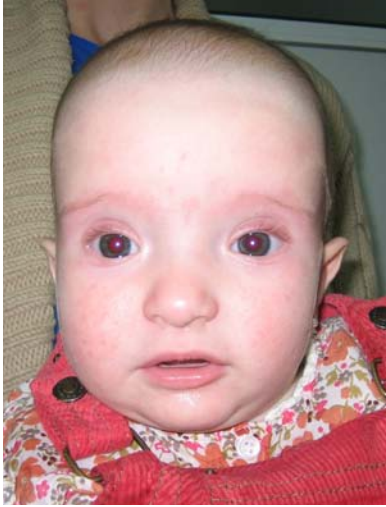
PACIENTE 26. C.B.B. POSTOPERATORIO INMEDIATO Y RX 1 SEMANA



PACIENTE 26. POSTOPERATORIO 1 SEMANA



PACIENTE 26. C.B.B. POSTOPERATORIO 3 MESES



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 26. C.B.B. POSTOPERATORIO 3 AÑOS



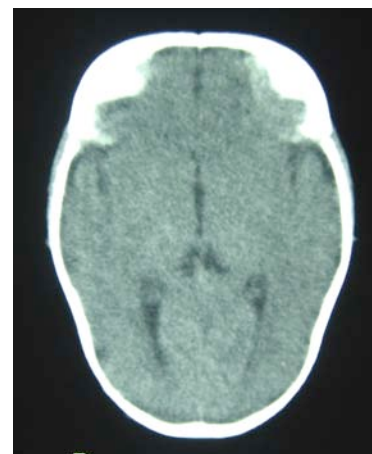
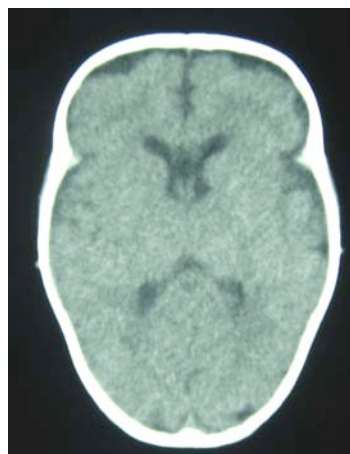
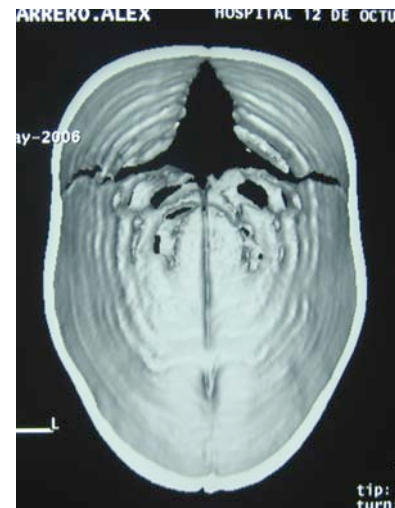
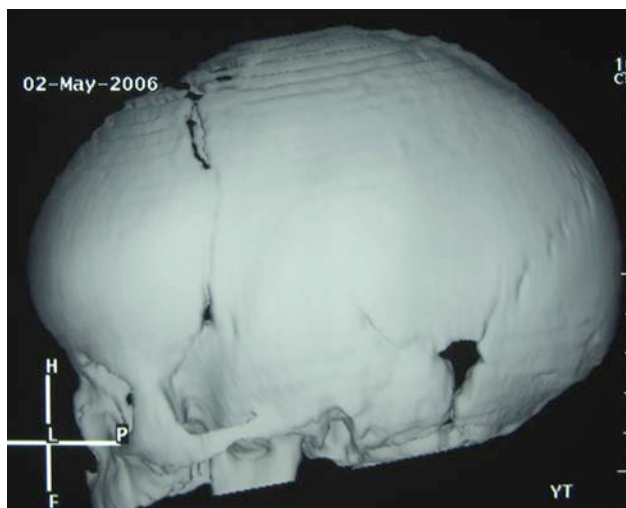
PACIENTE 26. C.B.B. POSTOPERATORIO 5 AÑOS



PACIENTE 27. A.P.C. PREOPERATORIO

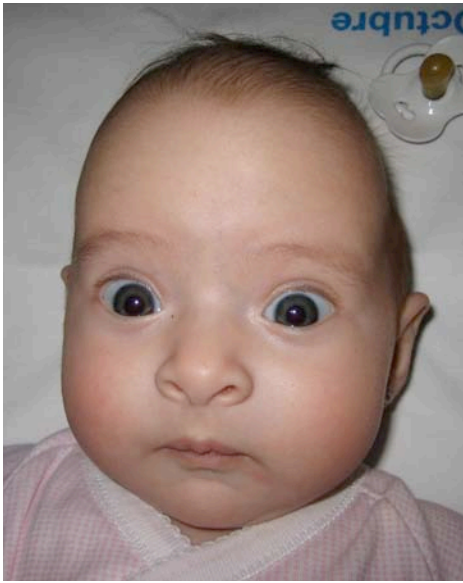


PACIENTE 27. A.P.C. TC PREOPERATORIO



Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

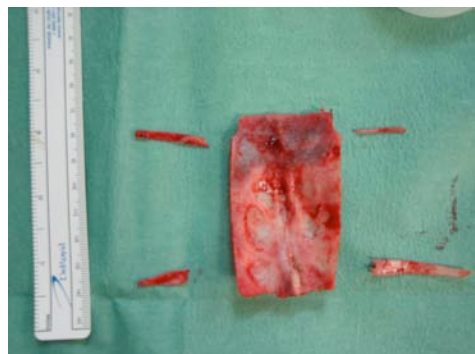
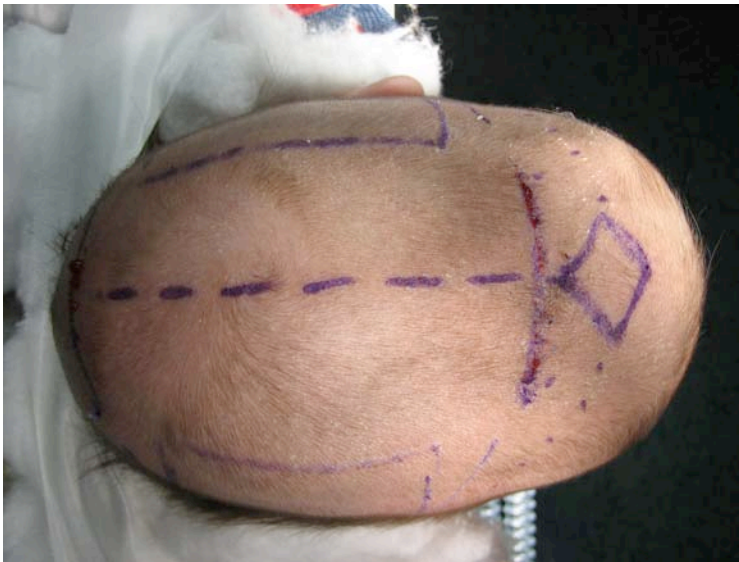
PACIENTE 28. J.B.U. PREOPERATORIO



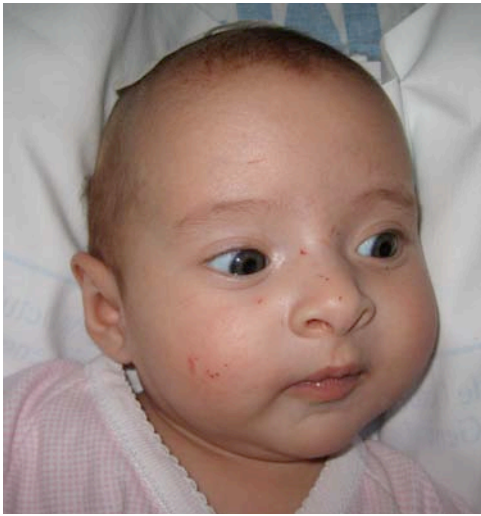
PACIENTE 28. J.B.U. RX PREOPERATORIAS



PACIENTE 28. J.B.U. CIRUGÍA



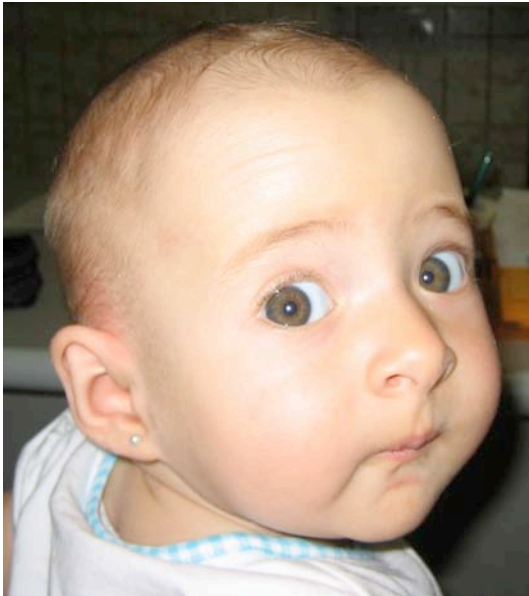
PACIENTE 28. J.B.U. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 28. J.B.U. POSTOPERATORIO 1 SEMANA



PACIENTE 28. J.B.U. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 28. J.B.U. POSTOPERATORIO 3 AÑOS



PACIENTE 29. P.G.M. POSTOPOPERATORIO 1 SEMANA



PACIENTE 29. P.G.M. POSTOPOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 29. P.G.M. POSTOPOPERATORIO 1 AÑO



PACIENTE 30. C.C.C. PREOPERATORIO



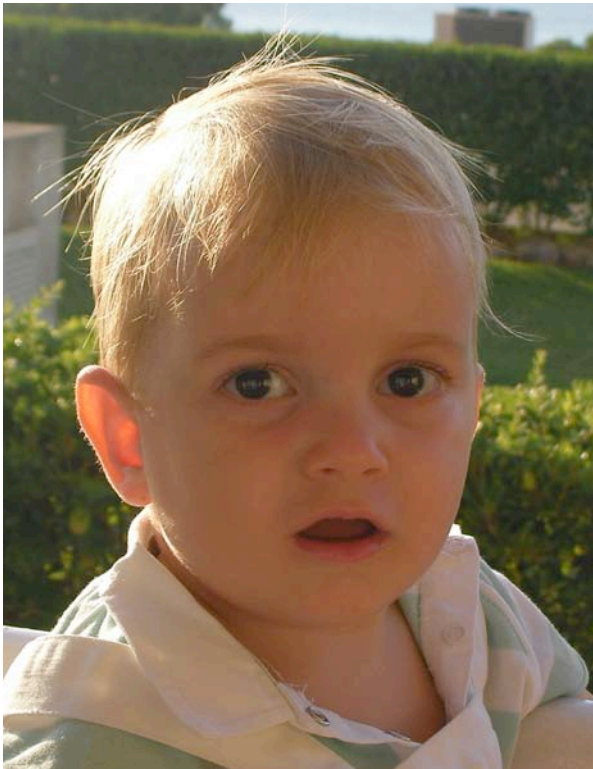
PACIENTE 30. C.C.C. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 30. C.C.C. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 30. C.C.C. POSTOPERATORIO 1 AÑO



PACIENTE 31. N.N.D. PREOPERATORIO



PACIENTE 31. N.N.D. CIRUGÍA



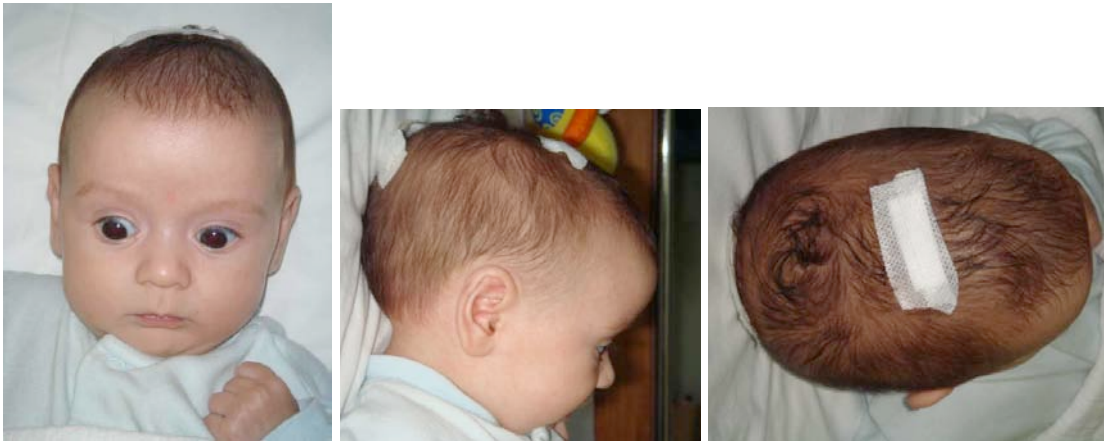
PACIENTE 31. N.N.D. CIRUGÍA



PACIENTE 31. N.N.D. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 31. N.N.D. POSTOPERATORIO 15 DIAS



PACIENTE 31. N.N.D. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 31. N.N.D. POSTOPERATORIO 6 MESES



PACIENTE 31. N.N.D. POSTOPERATORIO 1 AÑO

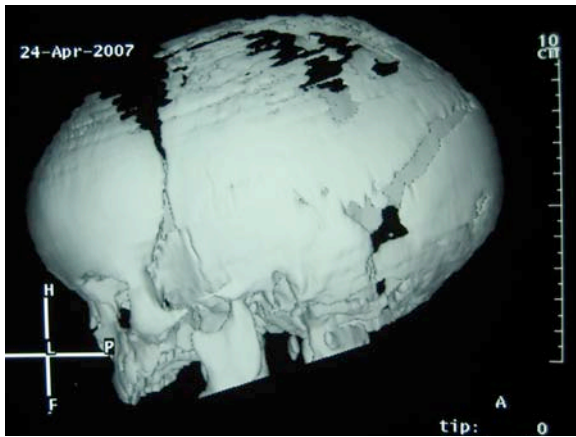


PACIENTE 32. S.V.H.A. PREOPERATORIO

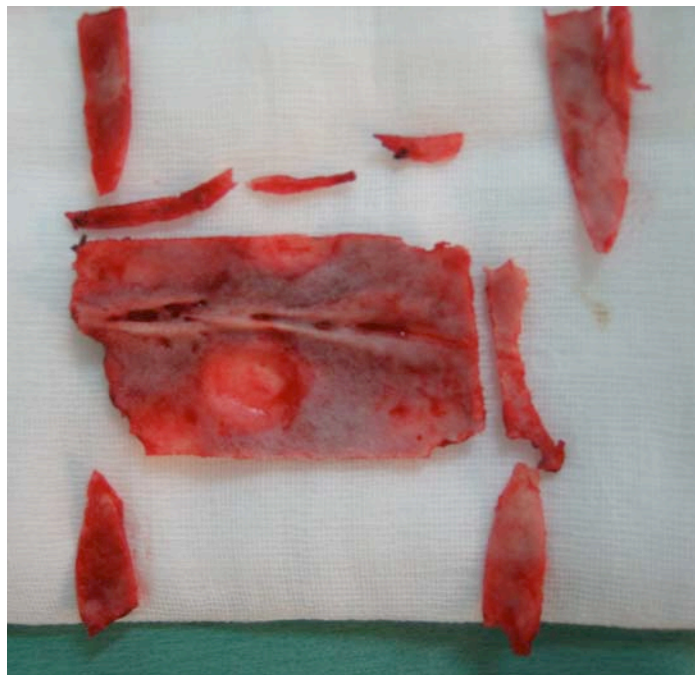


PACIENTE 32. S.V.H.A. RX y TC PREOPERATORIOS





PACIENTE 32. S.V.H.A. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 32. S.V.H.A. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 33. M.B.R. PREOPERATORIO



PACIENTE 33. M.B.R. INTRAOPERATORIO



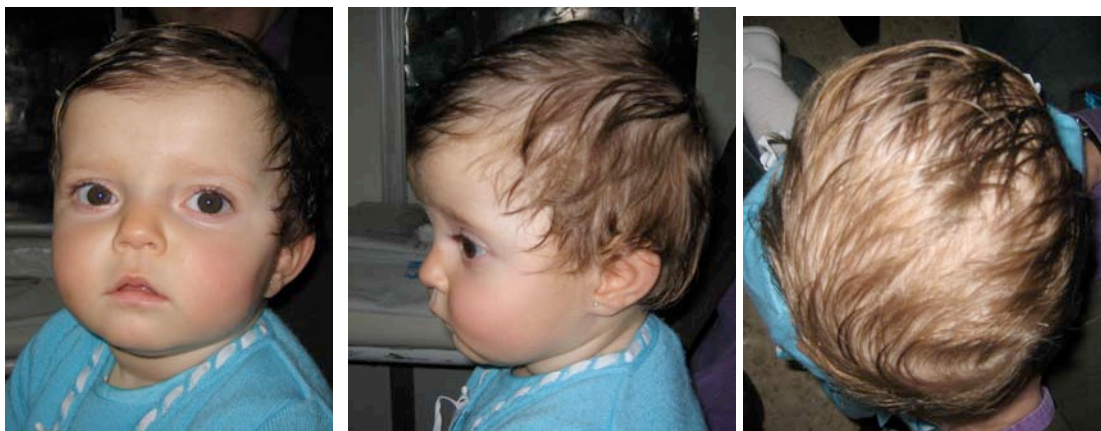
PACIENTE 33. M.B.R. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 33. M.B.R. POSTOPERATORIO. EVOLUTIVO



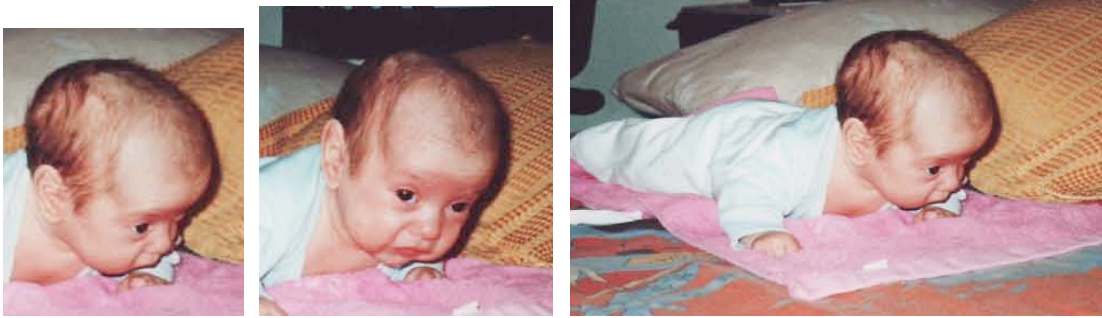
PACIENTE 33. M.B.R. POSTOPERATORIO 10 MESES



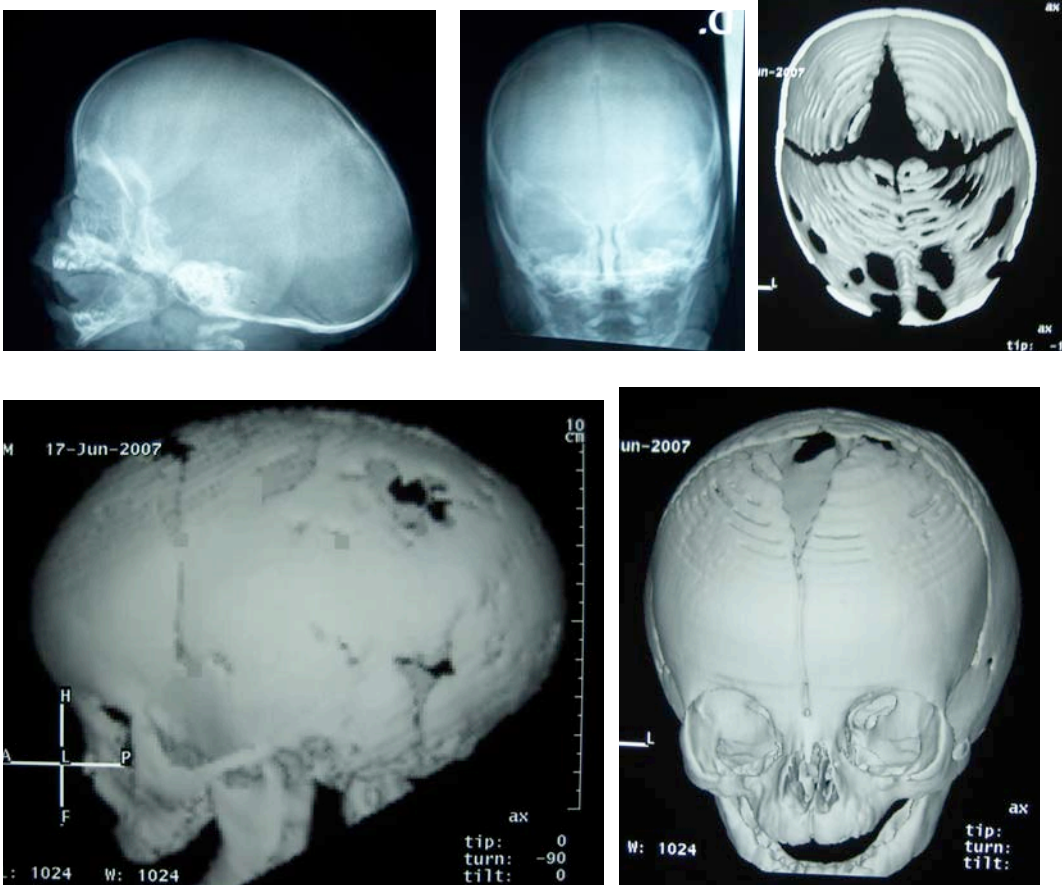
PACIENTE 33. M.B.R. POSTOPERATORIO 18 MESES



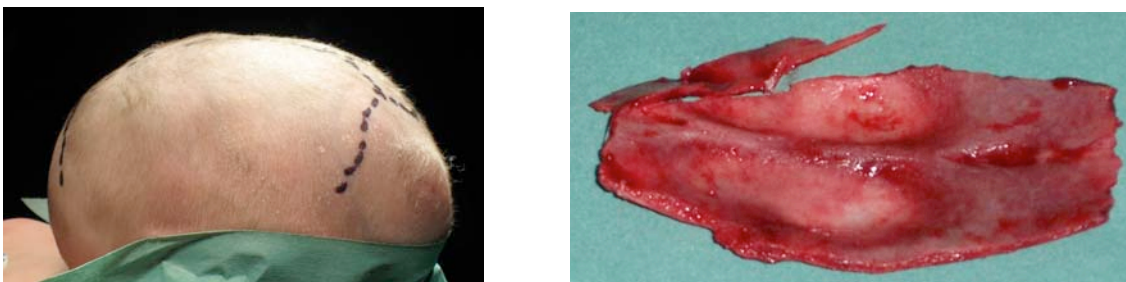
PACIENTE 34. E.A.P. PREOPERATORIO



PACIENTE 34. E.A.P. RX Y TC PREOPERATORIO

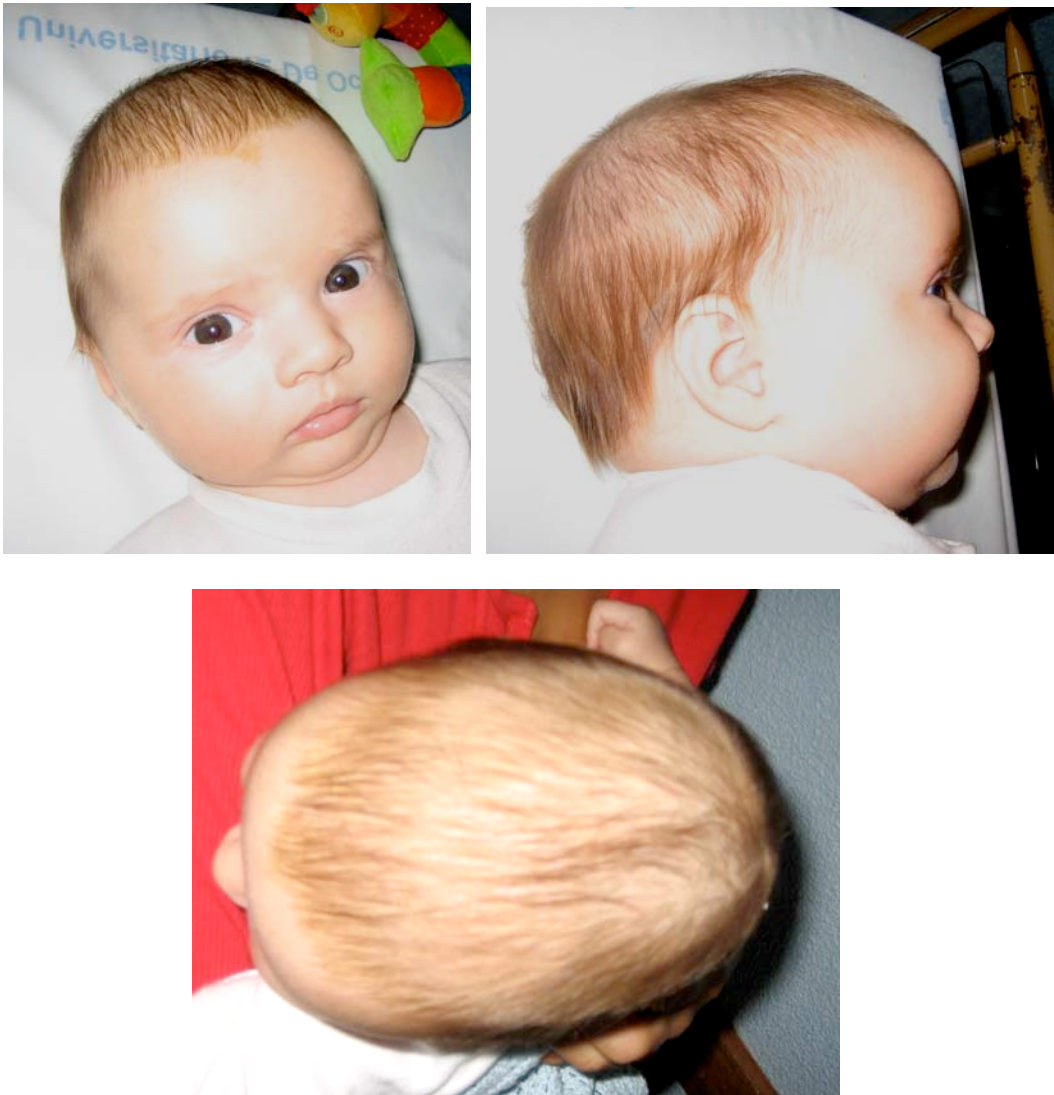


PACIENTE 34. E.A.P. INTRAOPERATORIO

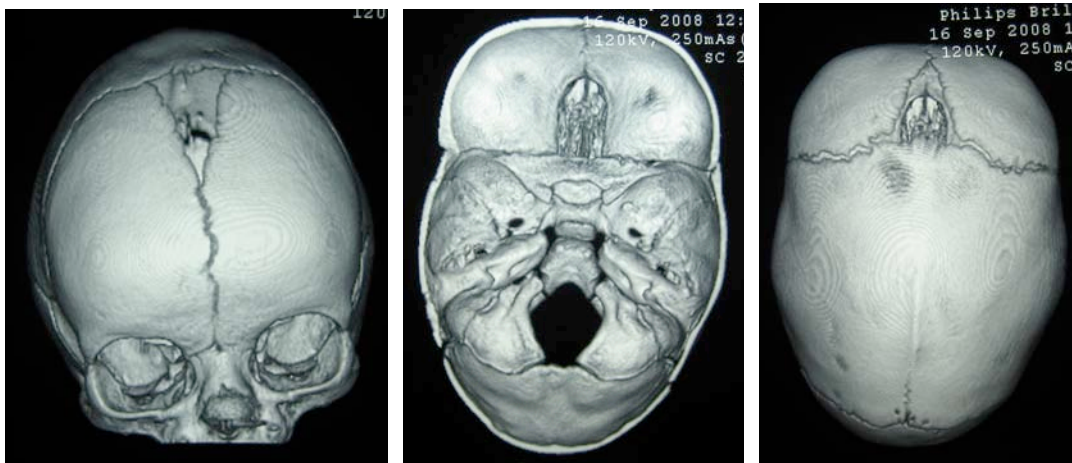


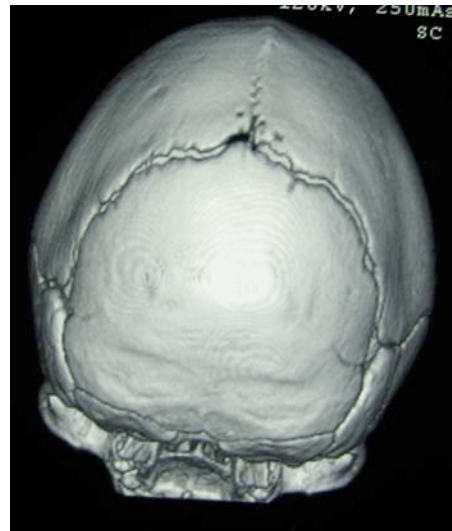
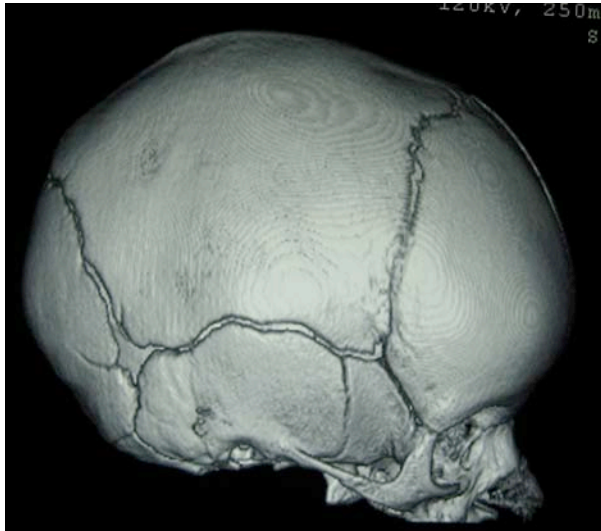
CASO 35. S.S.R.

PREOPERATORIO



TC PREOPERATORIO





INTRAOPERATORIO



POSTOPERATORIO 16 MESES



PACIENTE 36. S.G.C. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 36. S.G.C. POSTOPERATORIO 6 MESES



PACIENTE 37. I.B.O PREOPERATORIO



PACIENTE 37. I.B.O INTRAOPERATORIO



PACIENTE 37. I.B.O POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 38. M.V.M PREOPERATORIO



PACIENTE 38. M.V.M CIRUGÍA



PACIENTE 38. M.V.M POSTOPERATORIO DIA 2



PACIENTE 38. M.V.M POSTOPERATORIO 1 MES



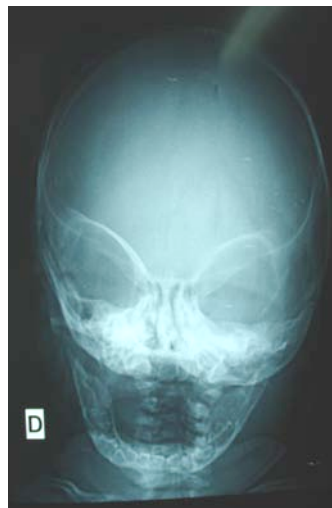
PACIENTE 38. M.V.M POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 38. M.V.M POSTOPERATORIO 9 MESES

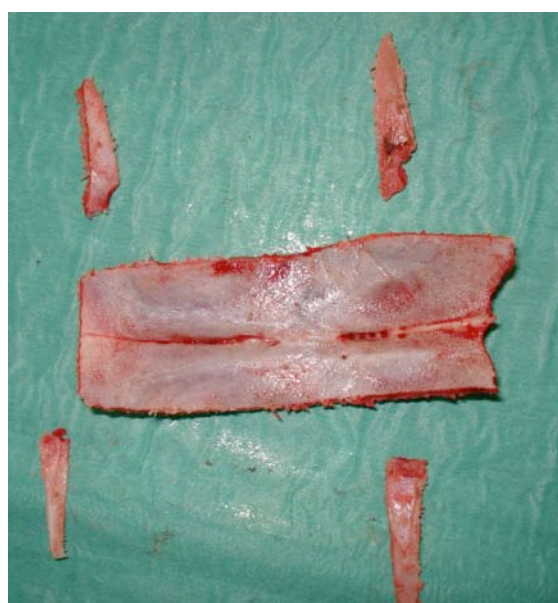
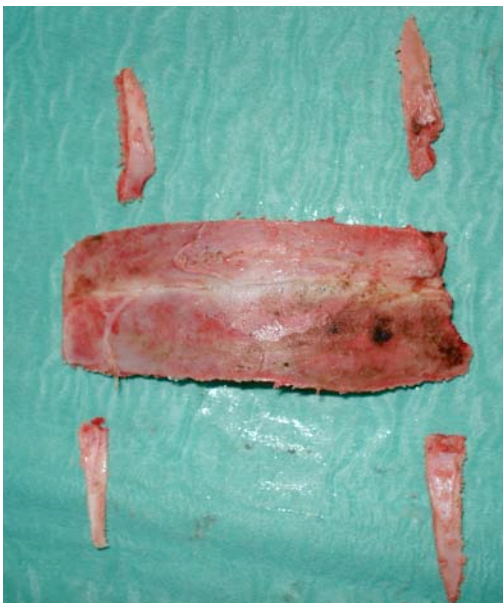
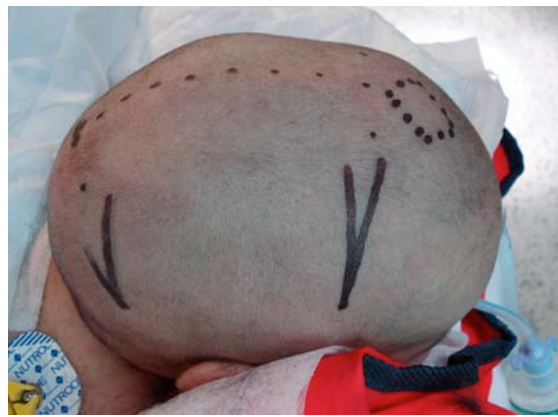


PACIENTE 39. B.G.V. PREOPERATORIO

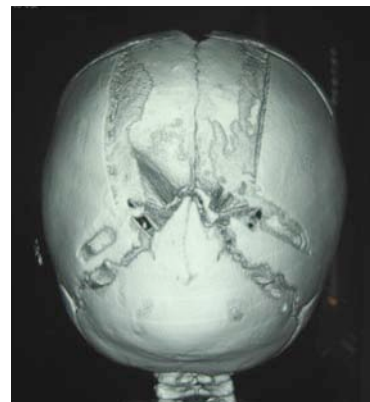
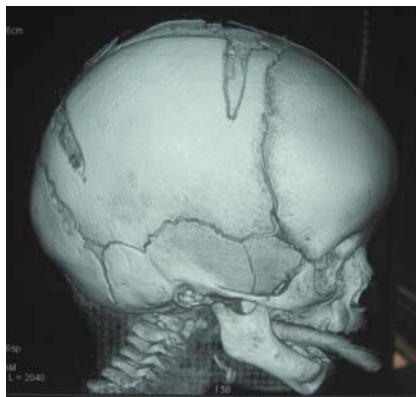
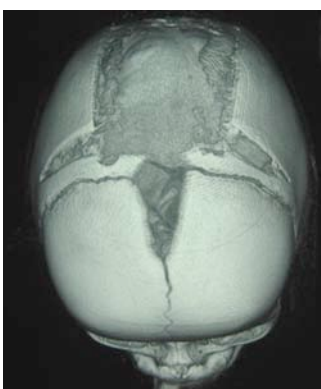


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 39. B.G.V. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 39. B.G.V. TC POSTOPERATORIO



PACIENTE 39. B.G.V. POSTOPERATORIO 6 MESES



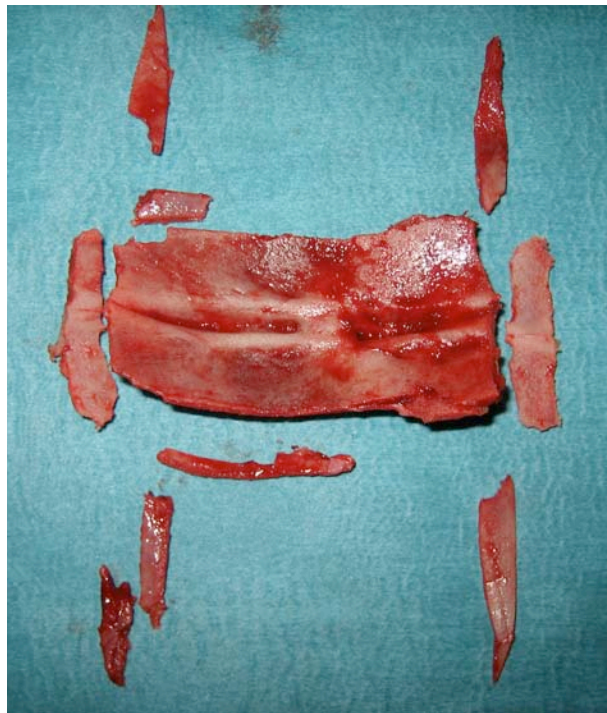
PACIENTE 39. B.G.V. POSTOPERATORIO 2 AÑOS



PACIENTE 40. G.M.D. PREOPERATORIO



PACIENTE 40. G.M.D. INTRAOPERATORIO



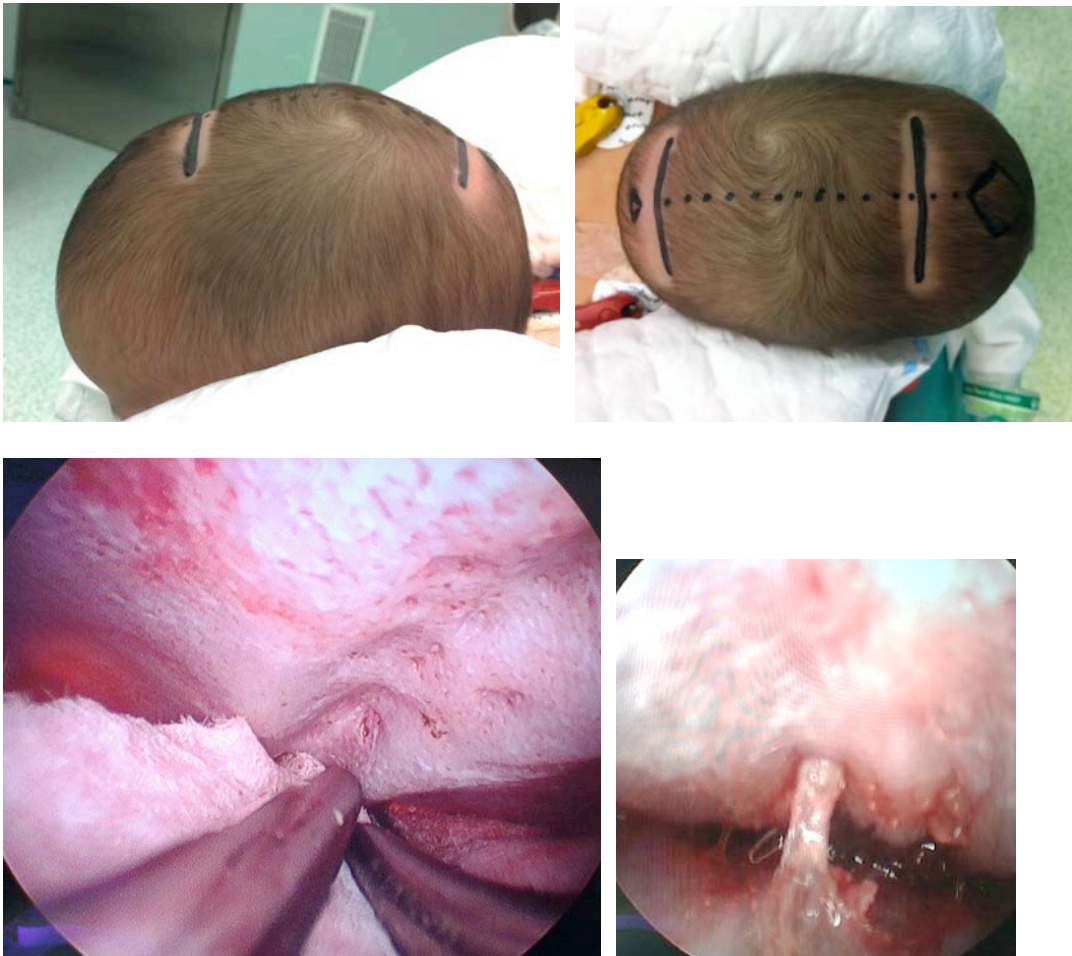
PACIENTE 40. G.M.D. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 40. G.M.D. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 41. E.M.P. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 41. E.M.P. POSTOPERATORIO 3M





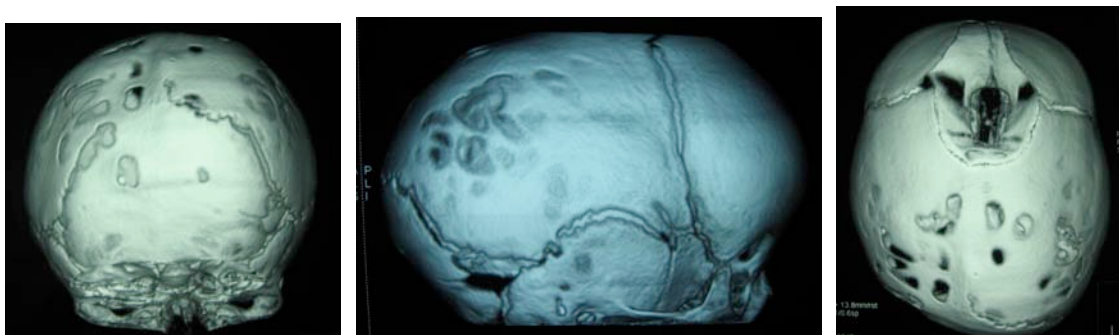
PACIENTE 41. E.M.P. POSTOPERATORIO 1 AÑO



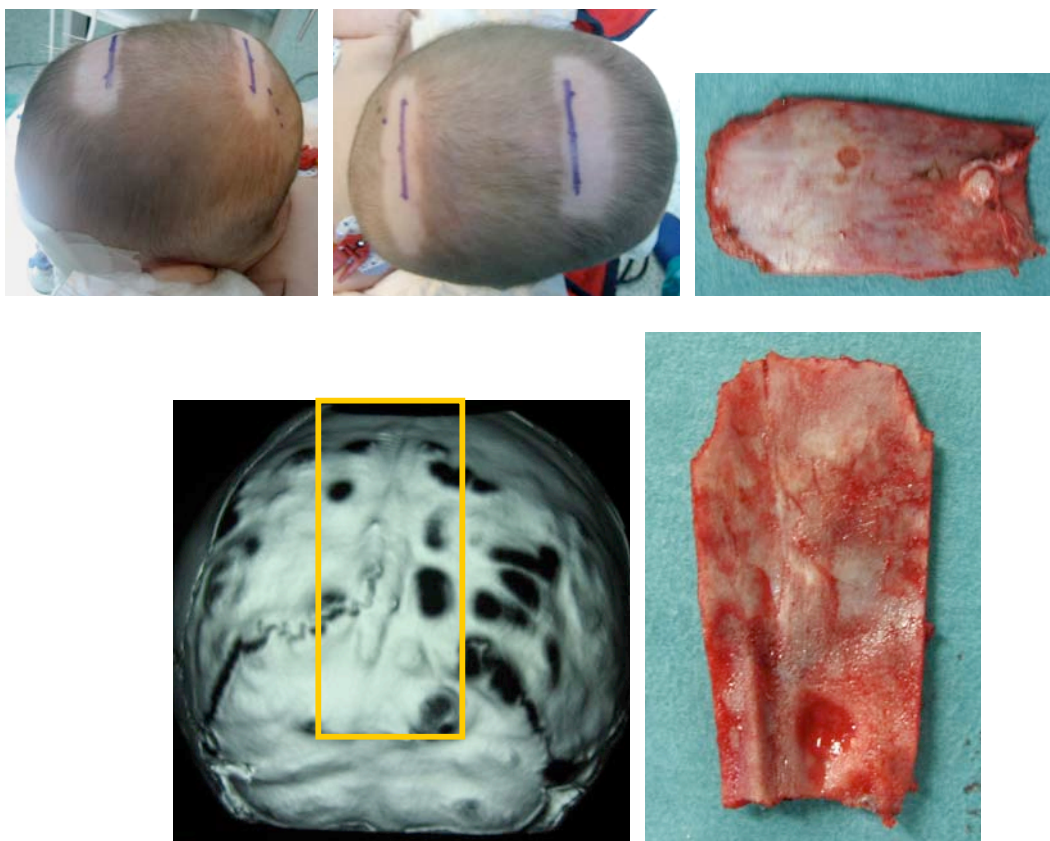
PACIENTE 42. M.A.A.T. PREOPERATORIO



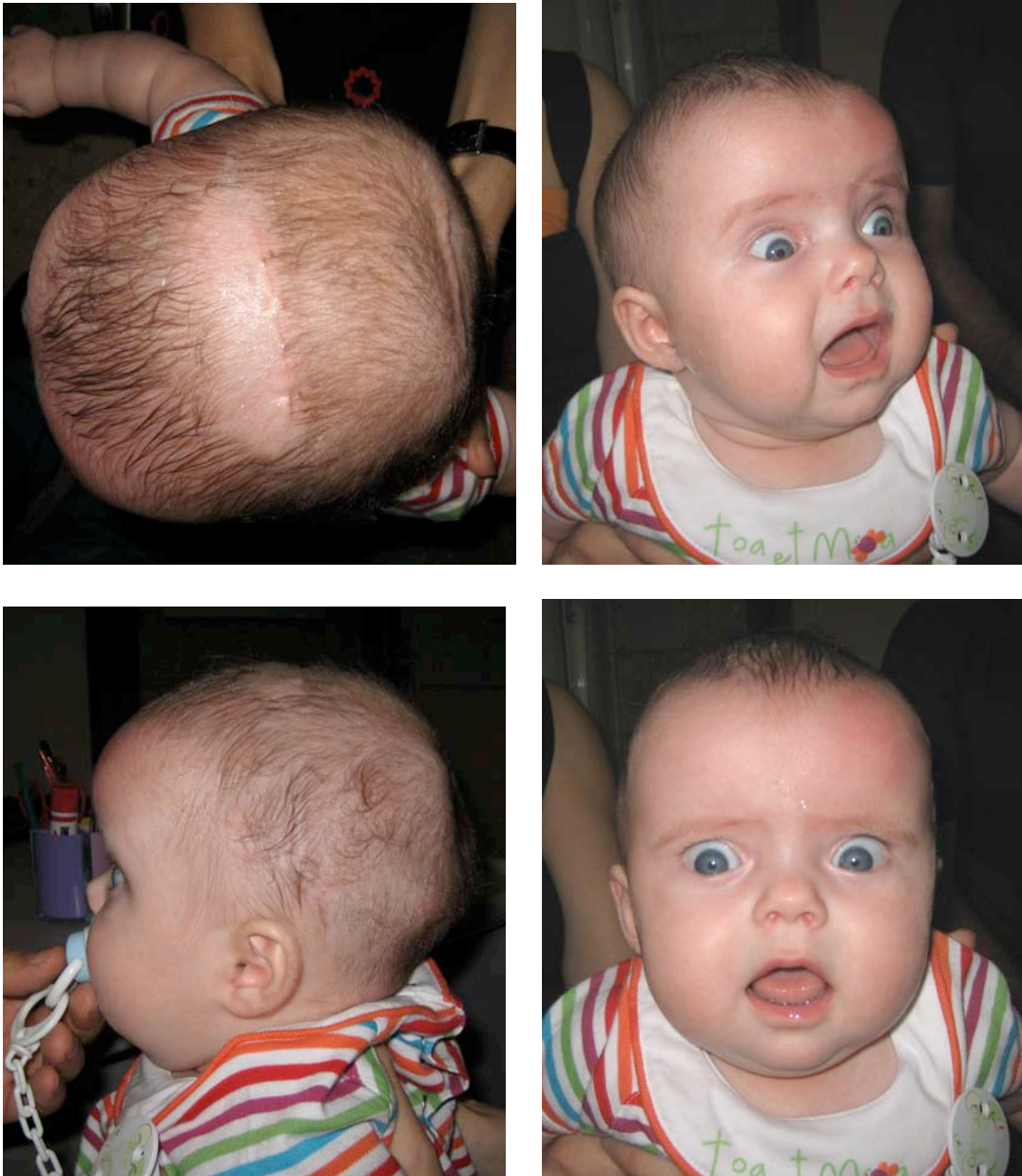
PACIENTE 42. M.A.A.T. TC PREOPERATORIO



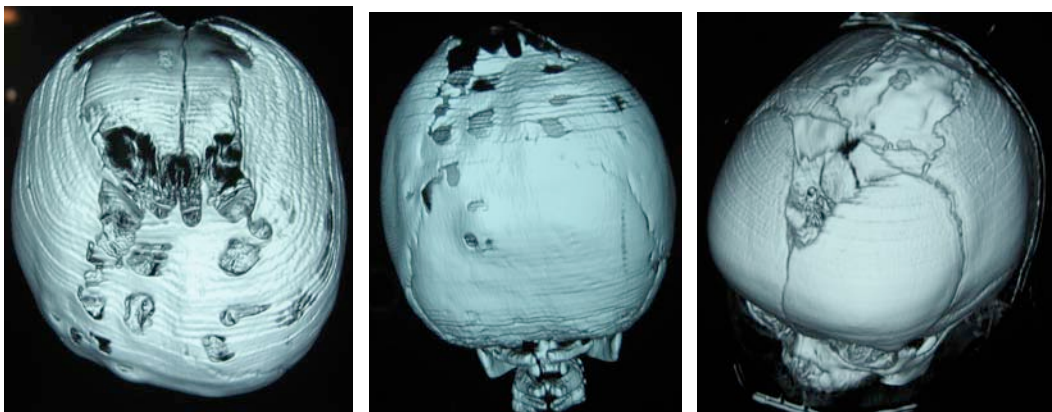
PACIENTE 42. M.A.A.T. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 42. M.A.A.T. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 42. M.A.A.T. TC POSTOPERATORIO 3 MESES

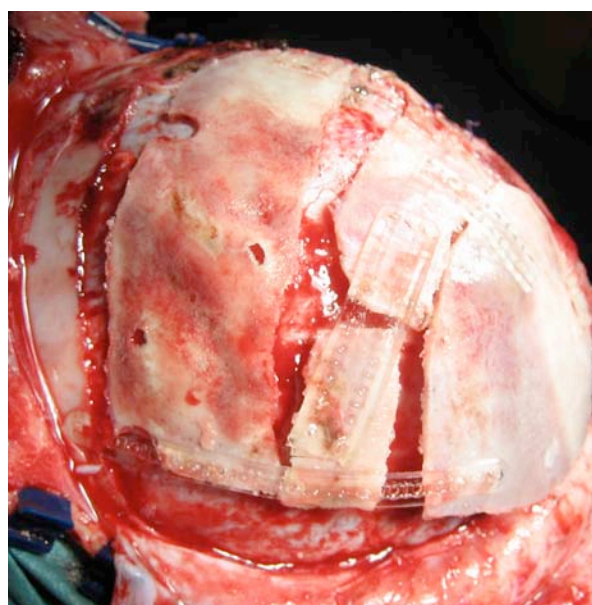
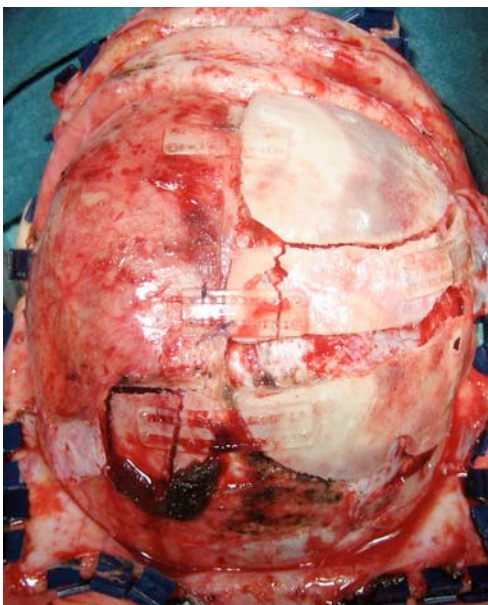


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

PACIENTE 42. M.A.A.T. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 42. M.A.A.T. CIRUGÍA RECONSTRUCCIÓN



PACIENTE 42. M.A.A.T. RESULTADO FINAL. 3 AÑOS



PACIENTE 43. G.O.F. PREOPERATORIO



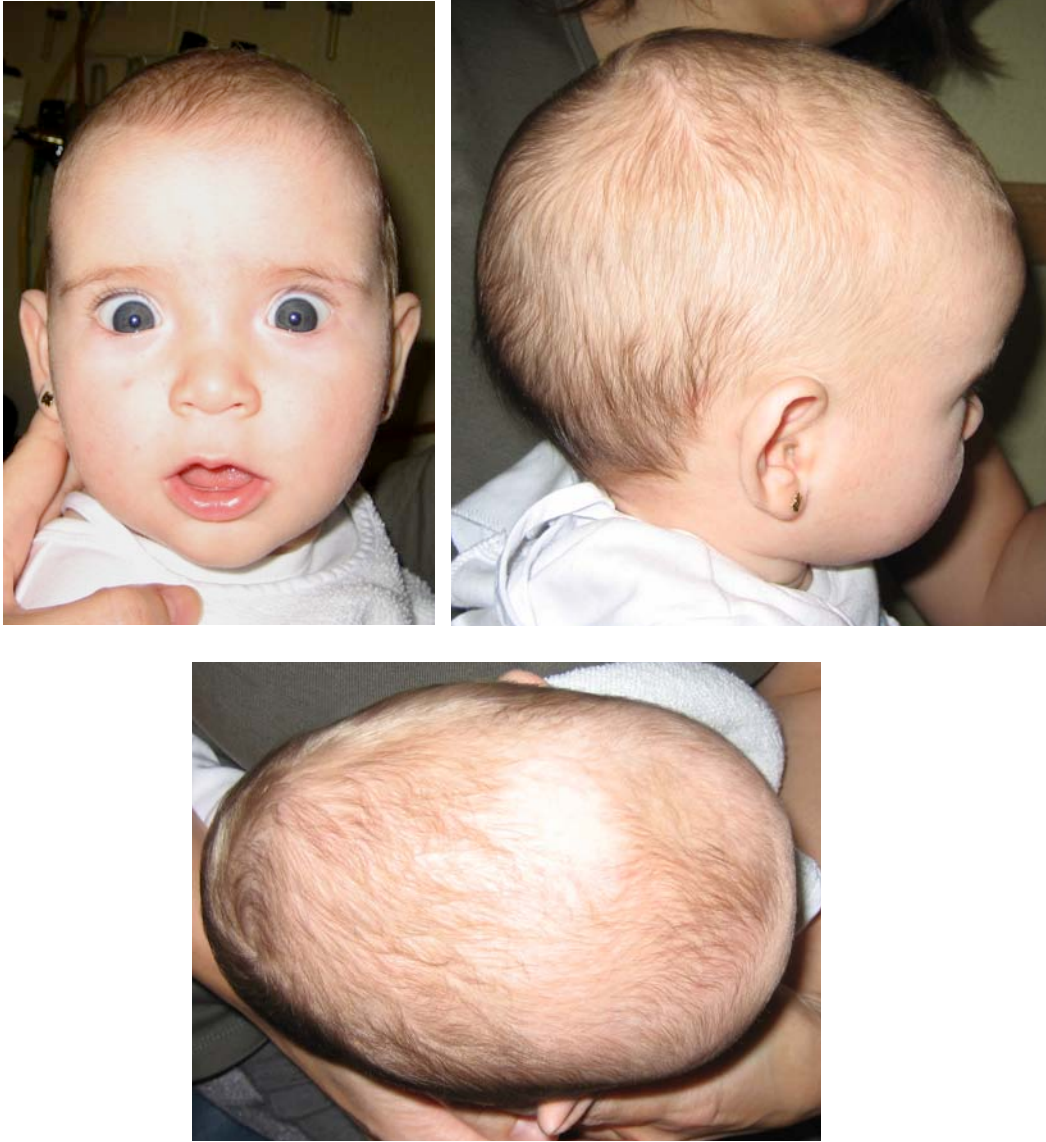
PACIENTE 43. G.O.F. SUTURECTOMÍA



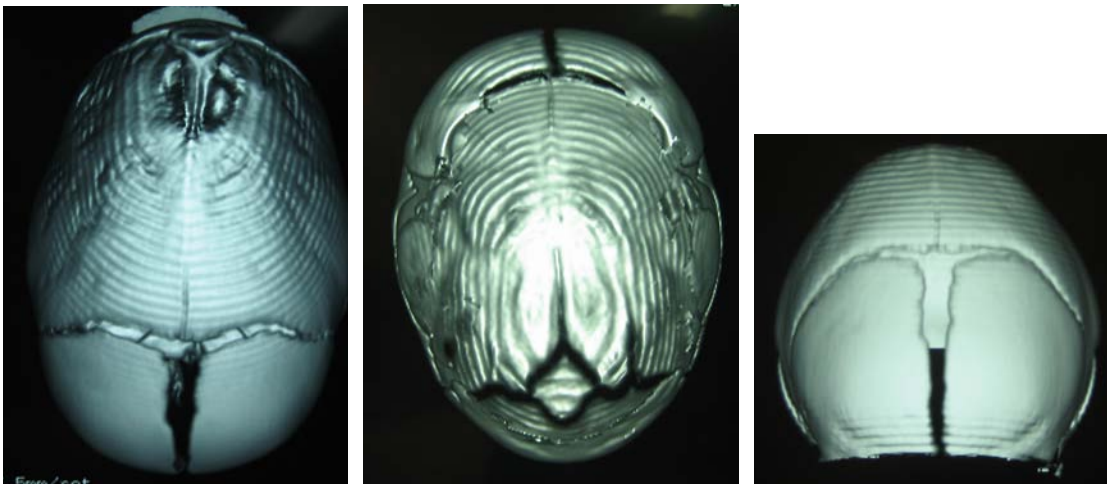
PACIENTE 43. G.O.F. POSTOPERATORIO 9 MESES



PACIENTE 44. N.C.T. PREOPERATORIO



PACIENTE 44. N.C.T. TC PREOPERATORIO



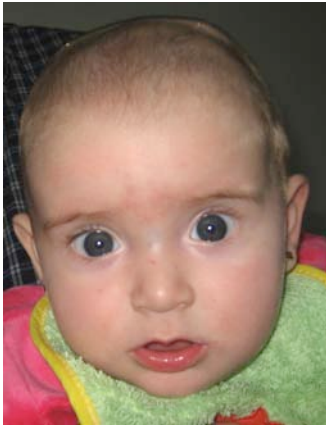
PACIENTE 44. N.C.T. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 44. N.C.T. POSTOPERATORIO INMEDIATO



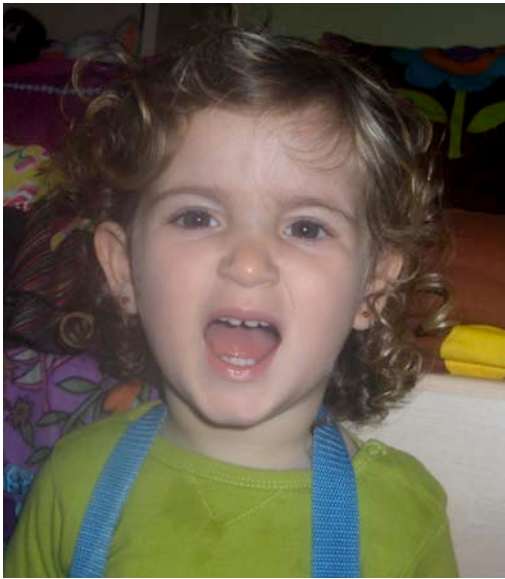
PACIENTE 44. N.C.T. POSTOPERATORIO 2 MESES



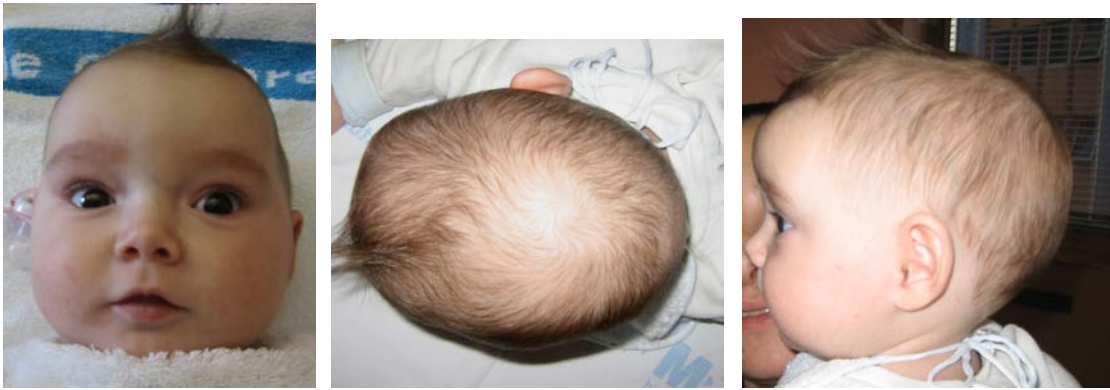
PACIENTE 44. N.C.T. POSTOPERATORIO 6 MESES



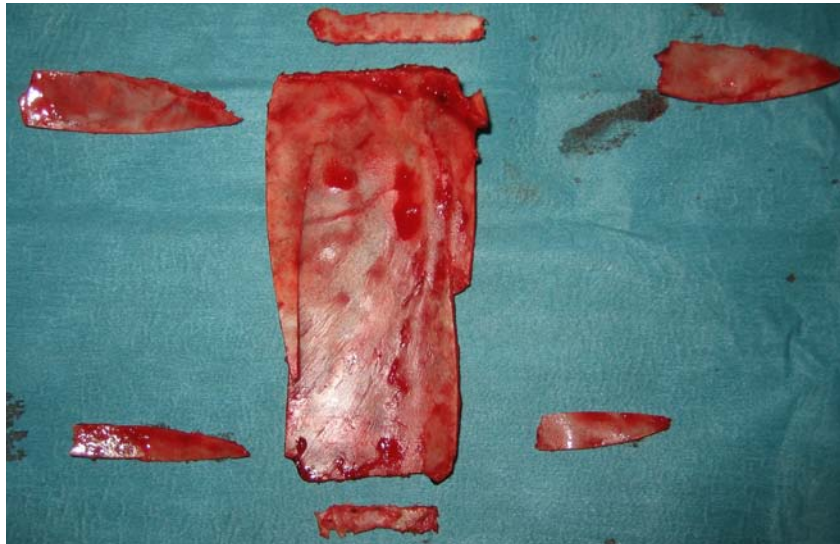
PACIENTE 44. N.C.T. 2 AÑOS POSTOPERATORIO



PACIENTE 45. D.R.P. PREOPERATORIO



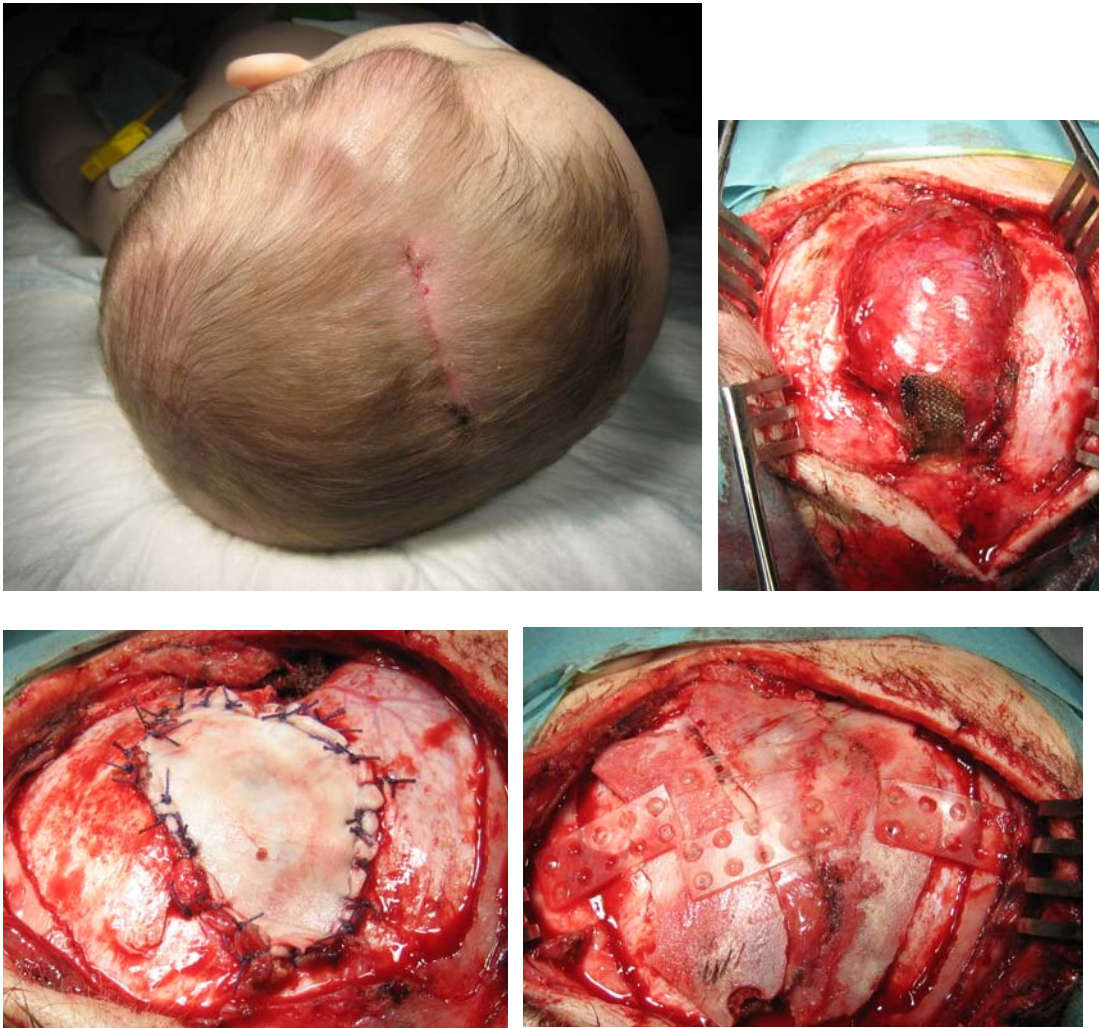
PACIENTE 45. D.R.P. INTRAOPERATORIO



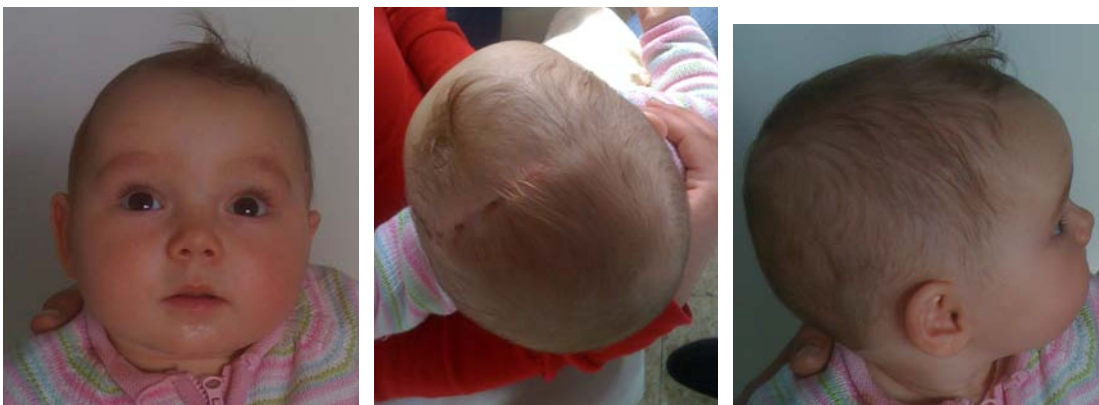
PACIENTE 45. D.R.P. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 45. D.R.P. FRACTURA EVOLUTIVA



PACIENTE 45. D.R.P. POSTOPERATORIO 3 MESES



PACIENTE 45. D.R.P. POSTOPERATORIO 6 MESES



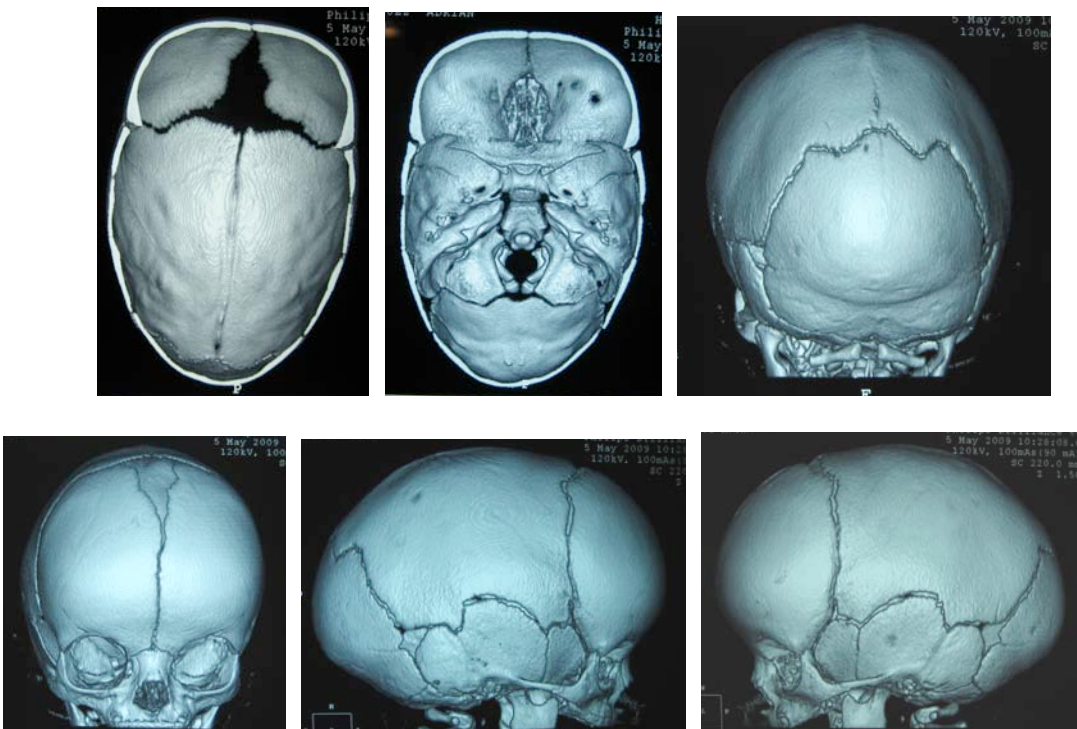
PACIENTE 45. D.R.P. POSTOPERATORIO 1 AÑO



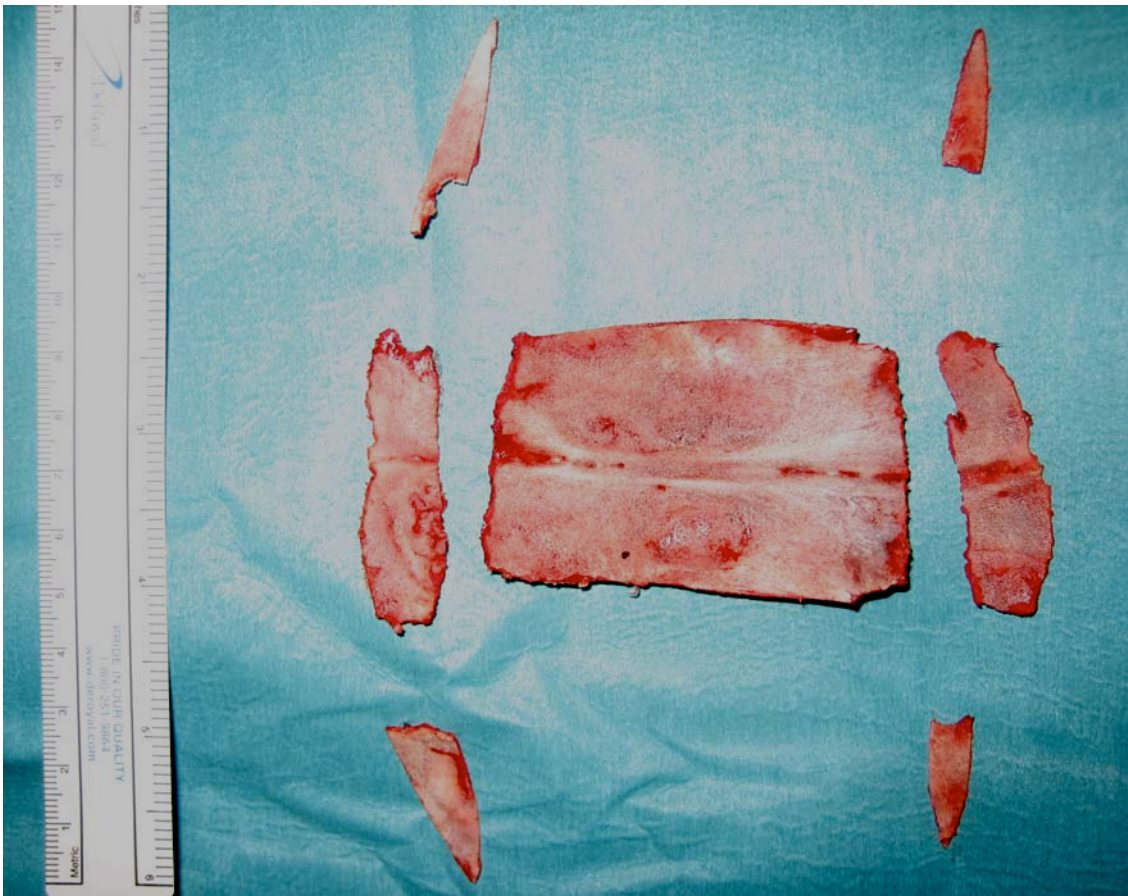
PACIENTE 47. A.B.V. PREOPERATORIO



PACIENTE 47. A.B.V. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 47. A.B.V. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 47. A.B.V. POSTOPERATORIO INMEDIATO



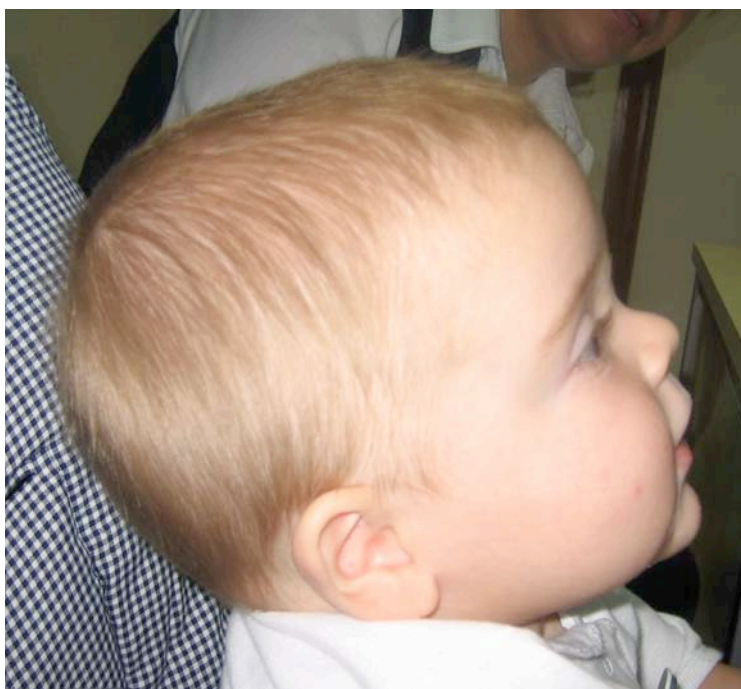
PACIENTE 47. A.B.V. POSTOPERATORIO 1 MES



PACIENTE 47. A.B.V. POSTOPERATORIO 2 MESES



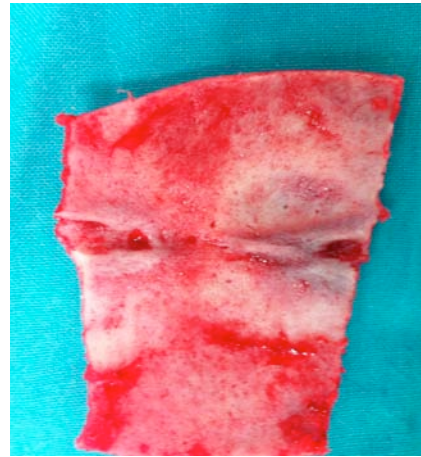
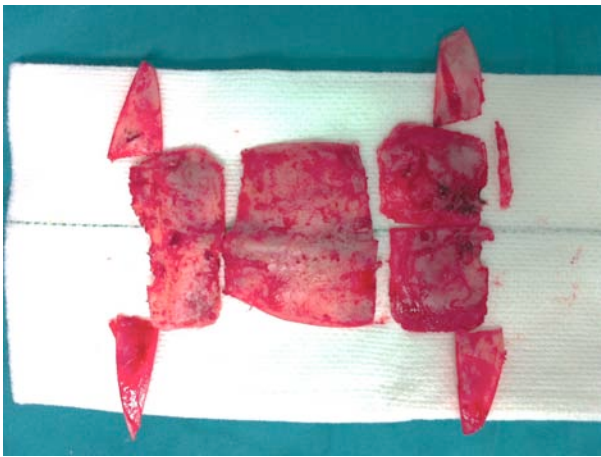
PACIENTE 47. A.B.V. POSTOPERATORIO 6 MESES



PACIENTE 47. A.B.V. POSTOPERATORIO 1 AÑO



PACIENTE 48. S.M.R. OPERATORIO



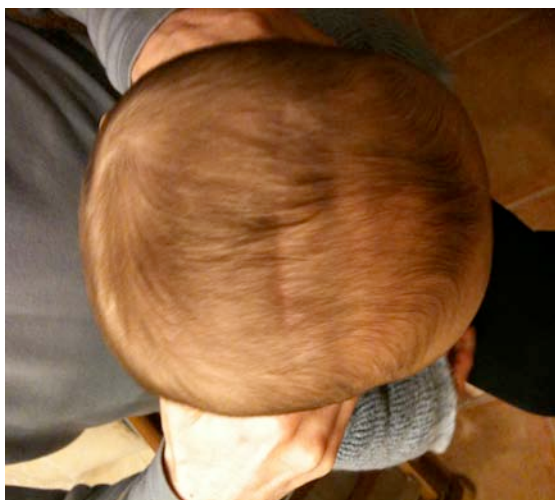
PACIENTE 48. S.M.R. POSTOPERATORIO INMEDIATO



PACIENTE 48. S.M.R. POSTOPERATORIO 3 MESES



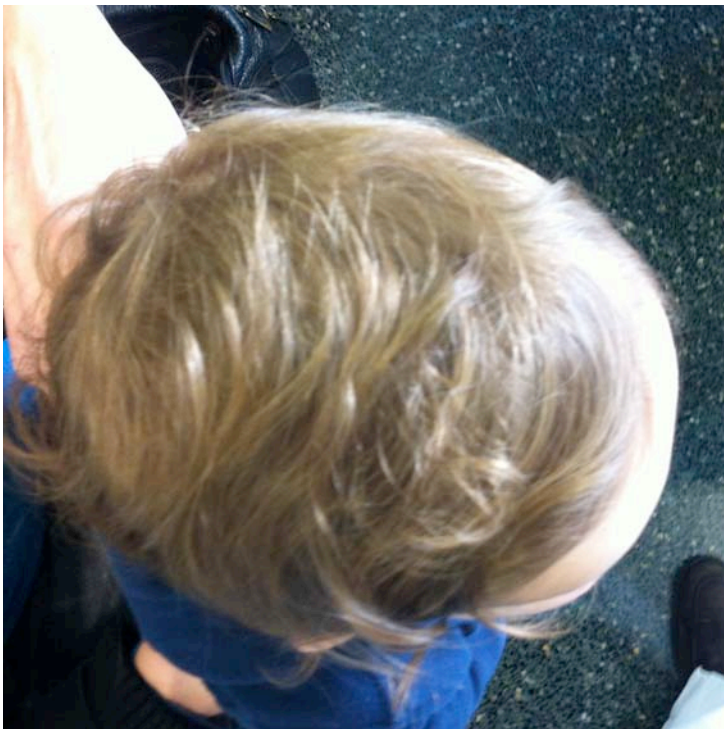
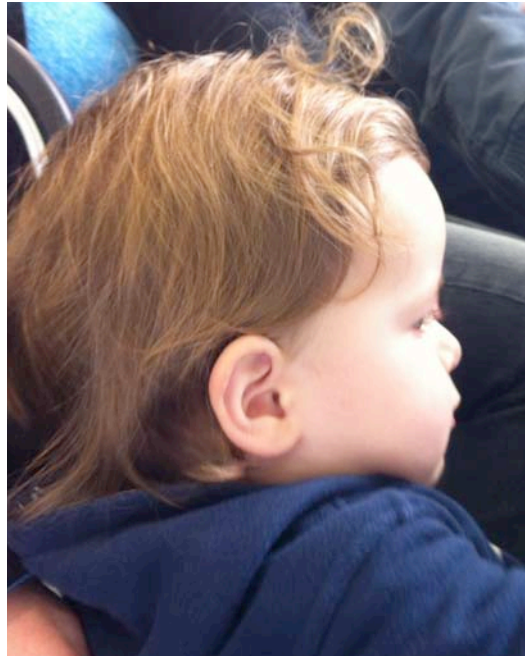
PACIENTE 48. S.M.R. POSTOPERATORIO 4 MESES



PACIENTE 48. S.M.R. POSTOPERATORIO 9 MESES



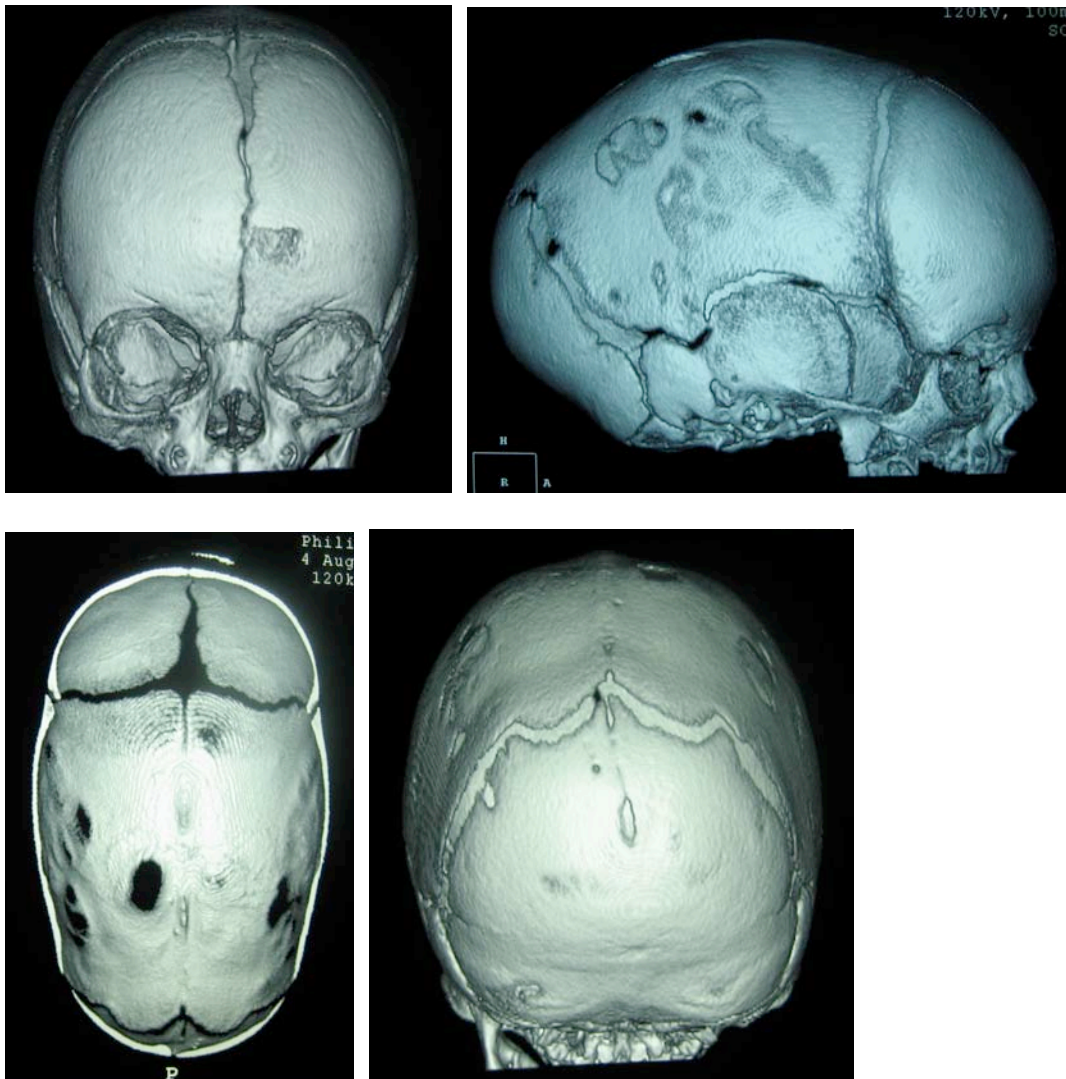
PACIENTE 48. S.M.R. POSTOPERATORIO 2 AÑOS



PACIENTE 49. A.A.F. PREOPERATORIO

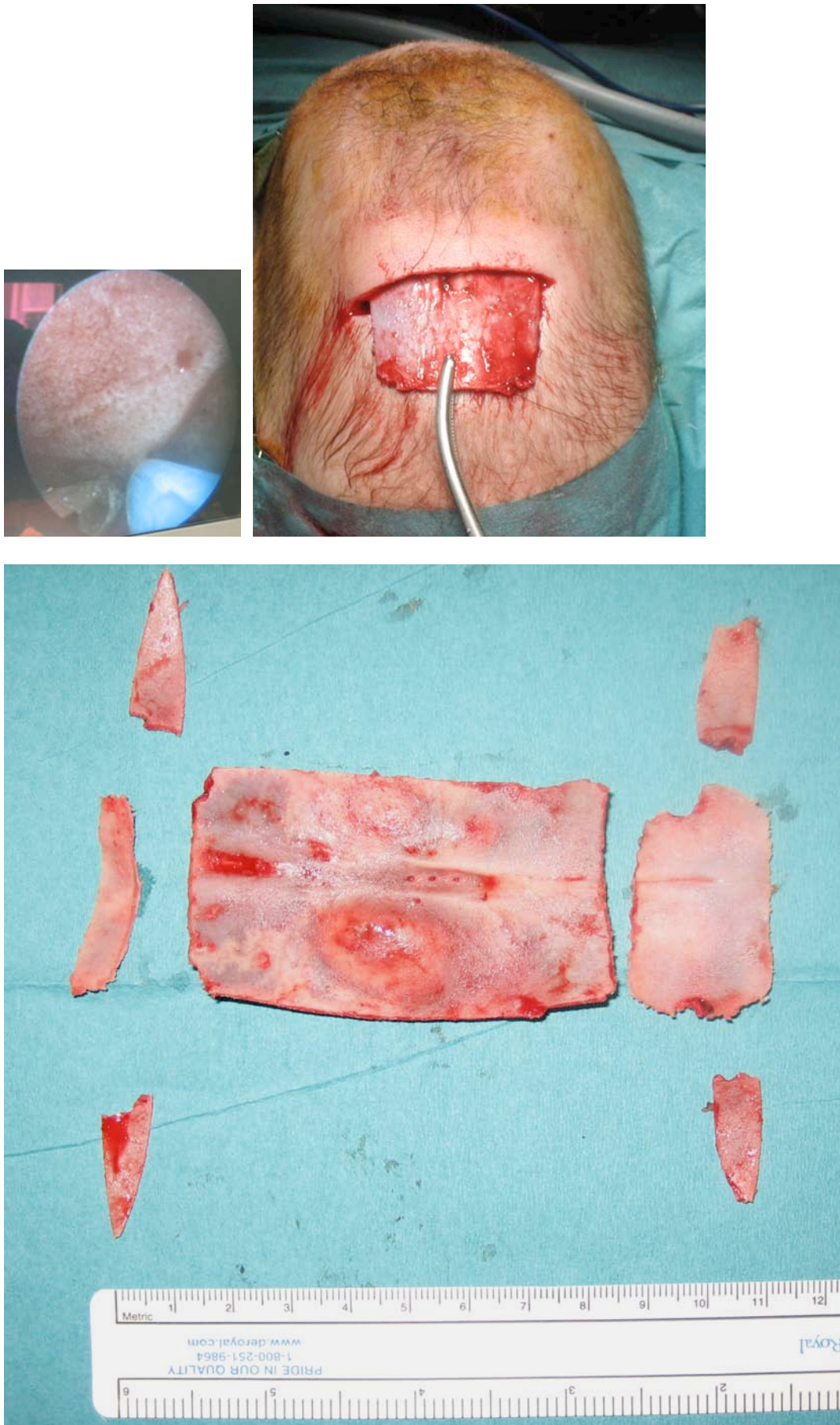


PACIENTE 49. A.A.F. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 49. A.A.F. INTRAOPERATORIO



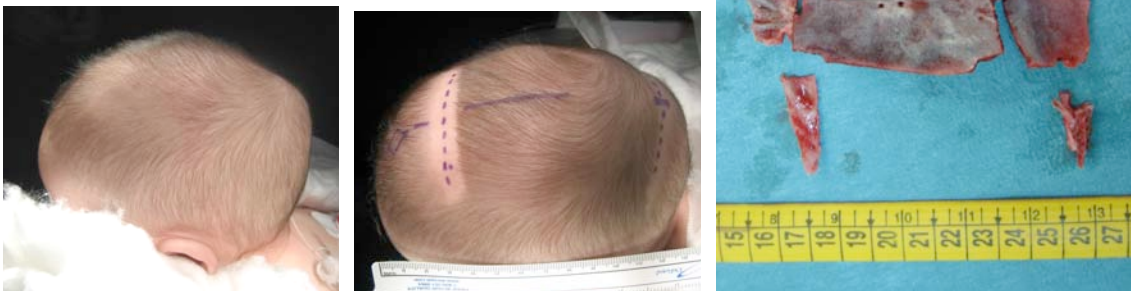


Tratamiento endoscópicamente asistido de la sinostosis sagital precoz
GRÁFICOS

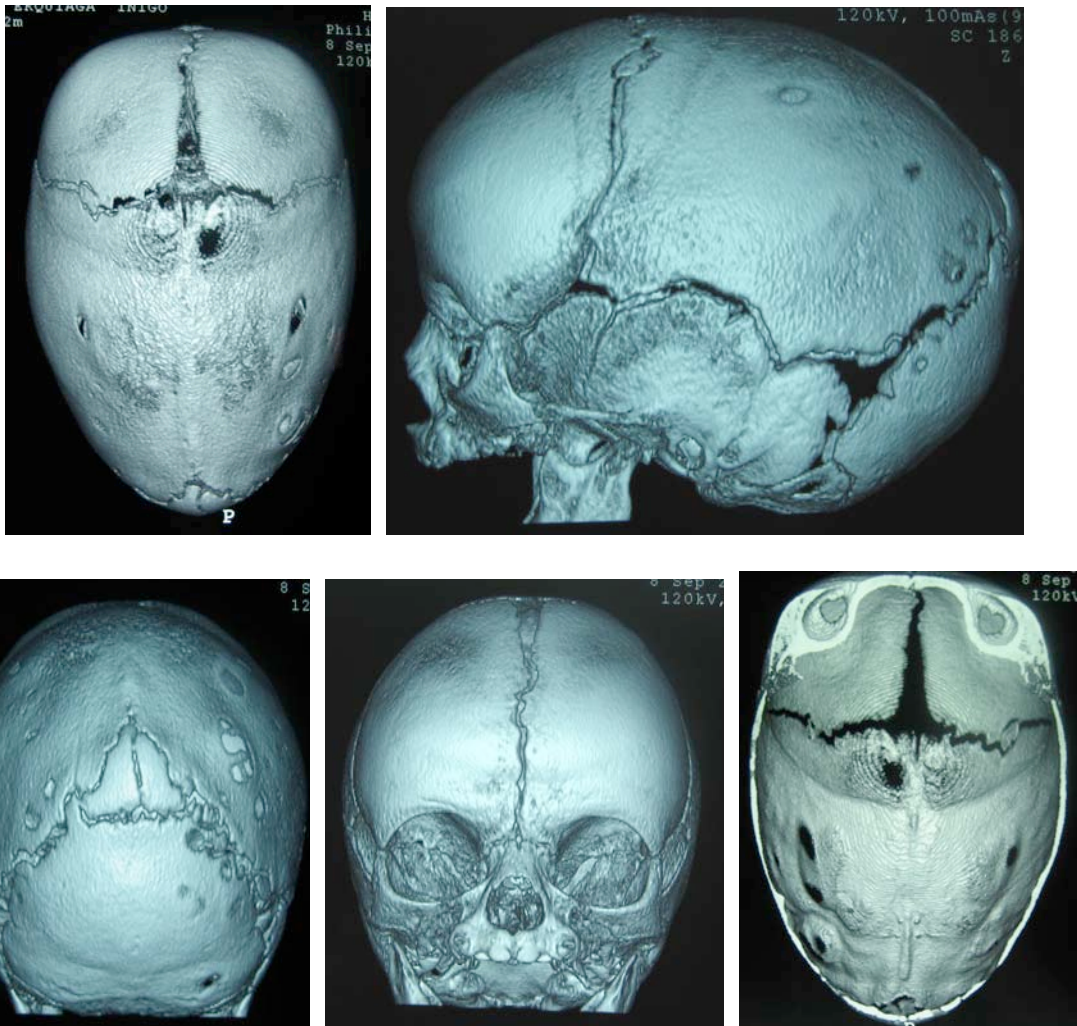
PACIENTE 50. I.F.E. PREOPERATORIO



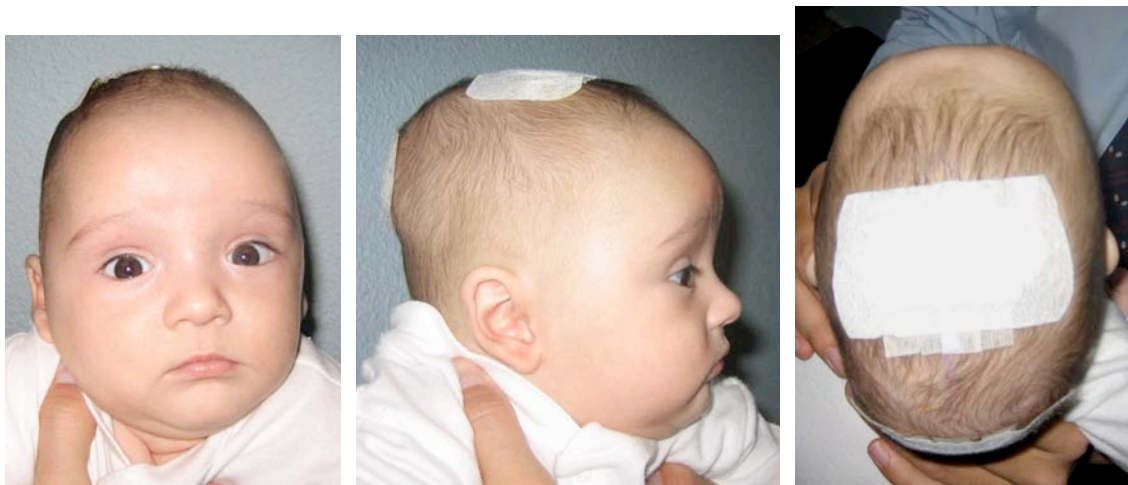
PACIENTE 50. I.F.E. INRAOPERATORIO



PACIENTE 50. I.F.E. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 50. I.F.E. POSTOPERATORIO INMEDIATO



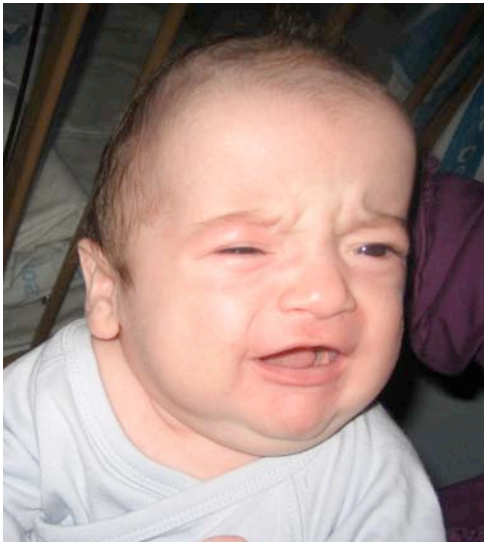
PACIENTE 50. I.F.E. POSTOPERATORIO 1 MES



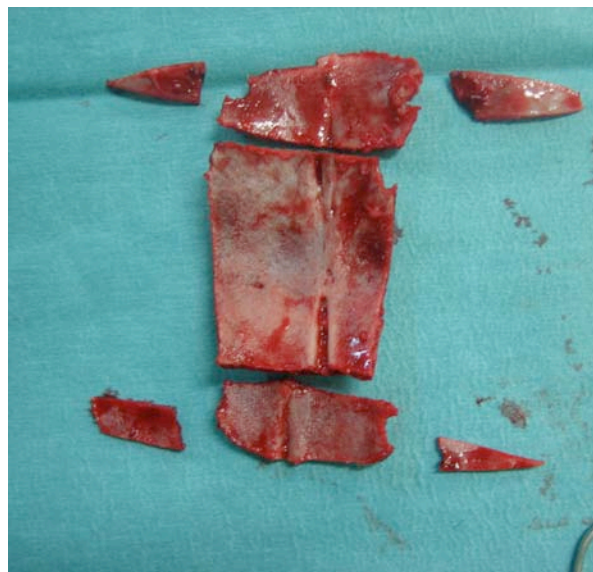
PACIENTE 50. I.F.E. POSTOPERATORIO 5 MESES



Paciente 51. E.E.U. PREOPERATORIO



Paciente 51. E.E.U. INTRAOPERATORIO



Paciente 51. E.E.U. POSTOPERATORIO INMEDIATO



Paciente 51. E.E.U. POSTOPERATORIO 1 MES



Paciente 51. E.E.U. POSTOPERATORIO 3 MESES



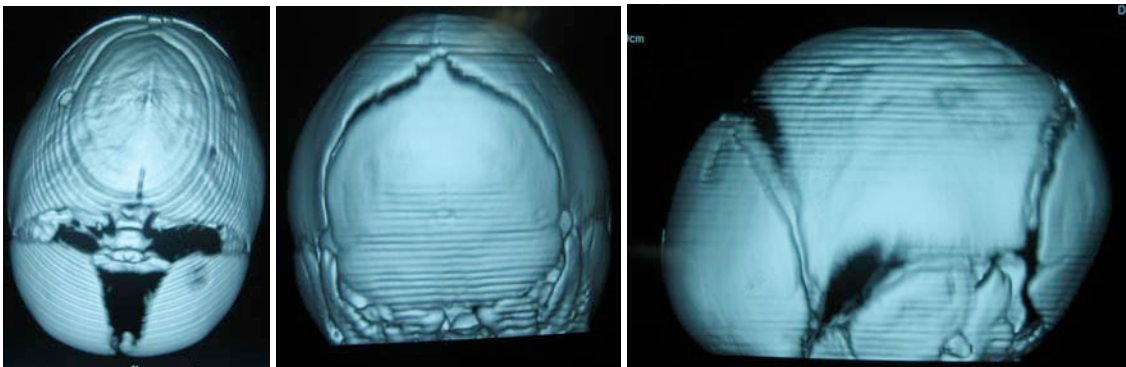
Paciente 51. E.E.U. POSTOPERATORIO 1 AÑO



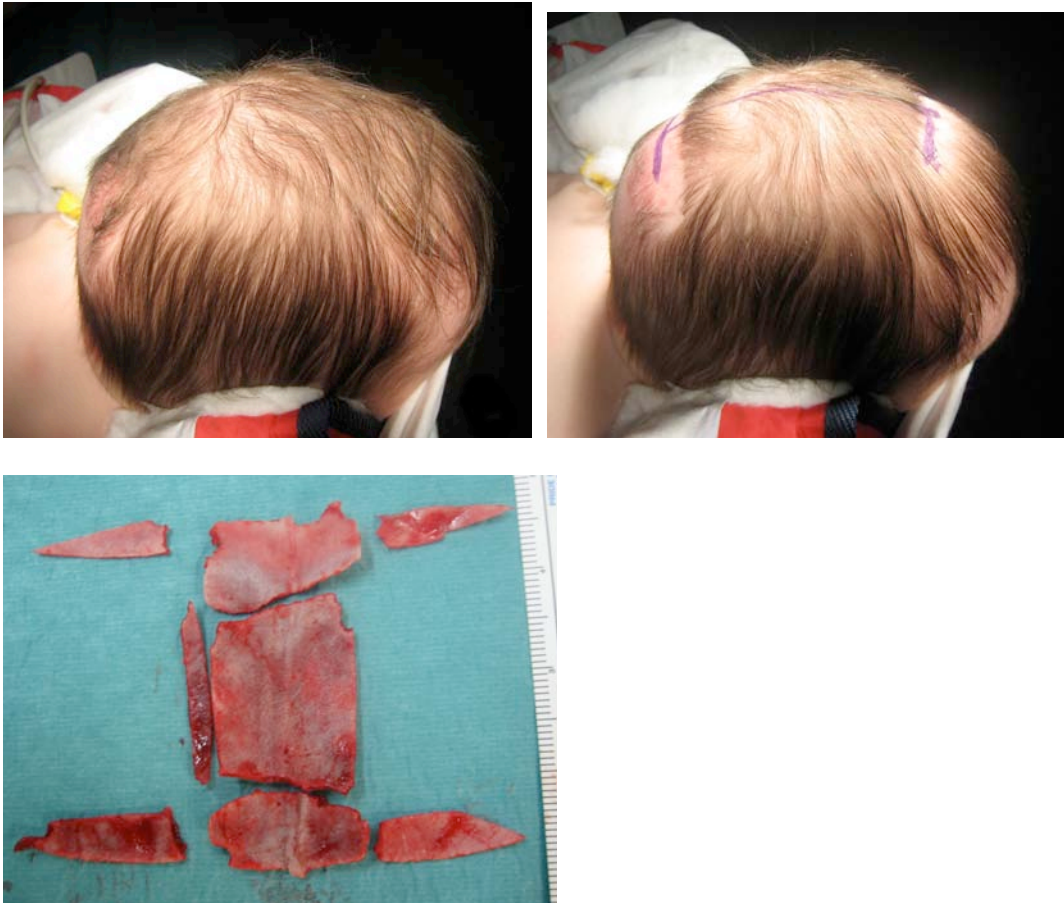
PACIENTE 52. J.C.G. PREOPERATORIO



PACIENTE 52. J.C.G. TC PREOPERATORIO



PACIENTE 52. J.C.G. INTRAOPERATORIO



PACIENTE 52. J.C.G. POSTOPERATORIO INMEDIATO



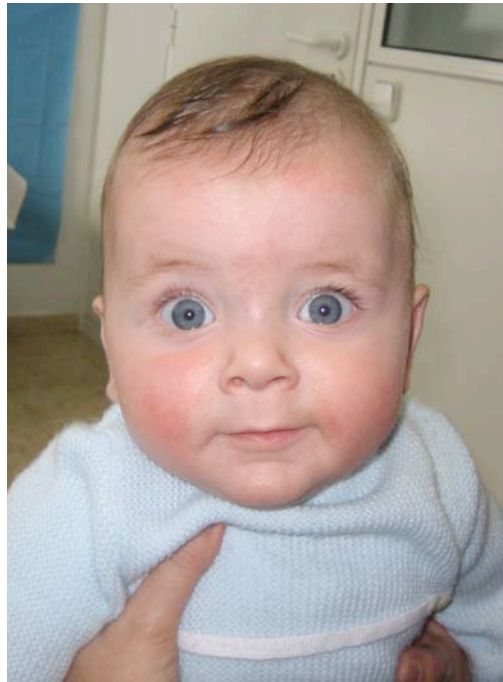
PACIENTE 52. J.C.G. POSTOPERATORIO 15 DÍAS



PREOP VS. POSTOP INMEDIATO



PACIENTE 52. J.C.G. POSTOPERATORIO 4 MESES



PACIENTE 52. J.C.G. POSTOPERATORIO 6 MESES



PACIENTE 52. J.C.G. POSTOPERATORIO 18 MESES



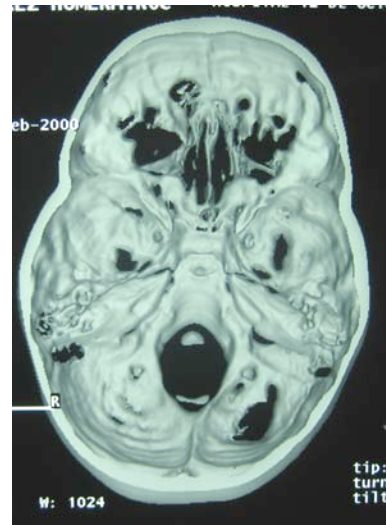
RESULTADOS (VALORACIÓN CIRUGÍA ENDOSCÓPICA)

EXCELENTE



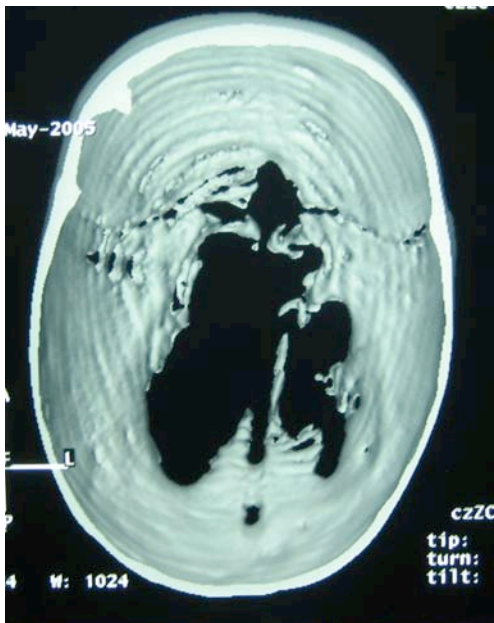


BUENO

MALO

RESULTADO INSUFICIENTE TÉCNICA ESTÁNDAR (ABIERTA)

COMPLICACIONES



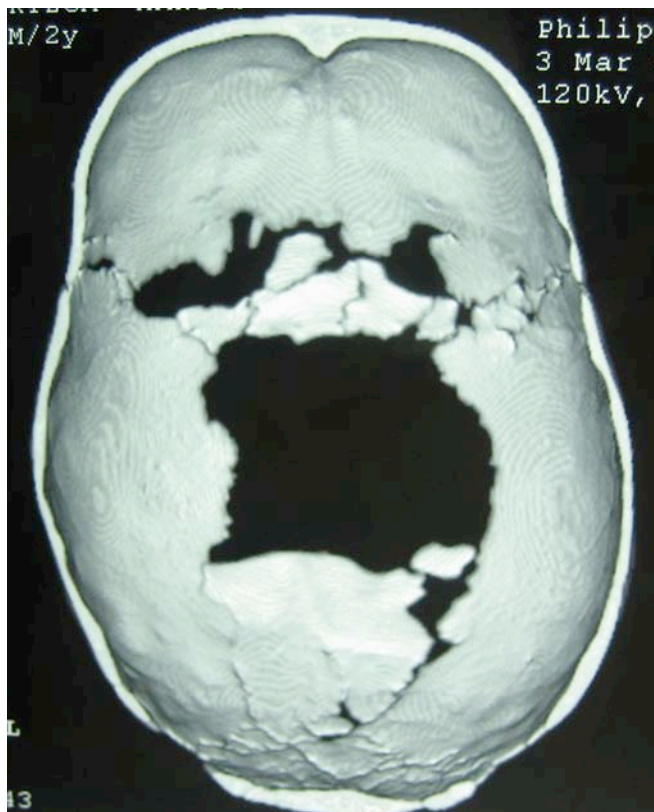
Paciente 19. S.L.G. A) y B) Escara en vértex, probablemente isquémica. Etiología no comprobada, aunque se sugiere en relación con infiltración con anestésico local y vasoconstrictor (lidocaína al 1% + epinefrina 1/250000 diluida al 1/10000) o por la acción subepidérmica del bisturí eléctrico.

C) Craneolacunia en vértex en relación con escara cutánea



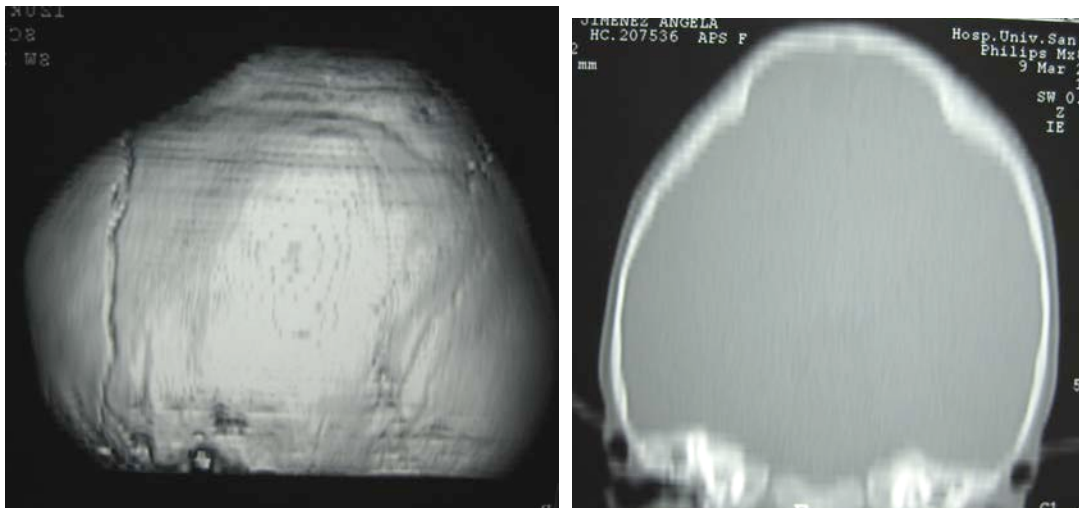
Paciente 6. P.I.T. Infección herida quirúrgica. Dehiscencia de sutura por infección superficial que precisó desbridamiento y sutura.

Paciente M.N.O. Técnica abierta (estándar). Craneolacunia persistente que precisó tratamiento quirúrgico





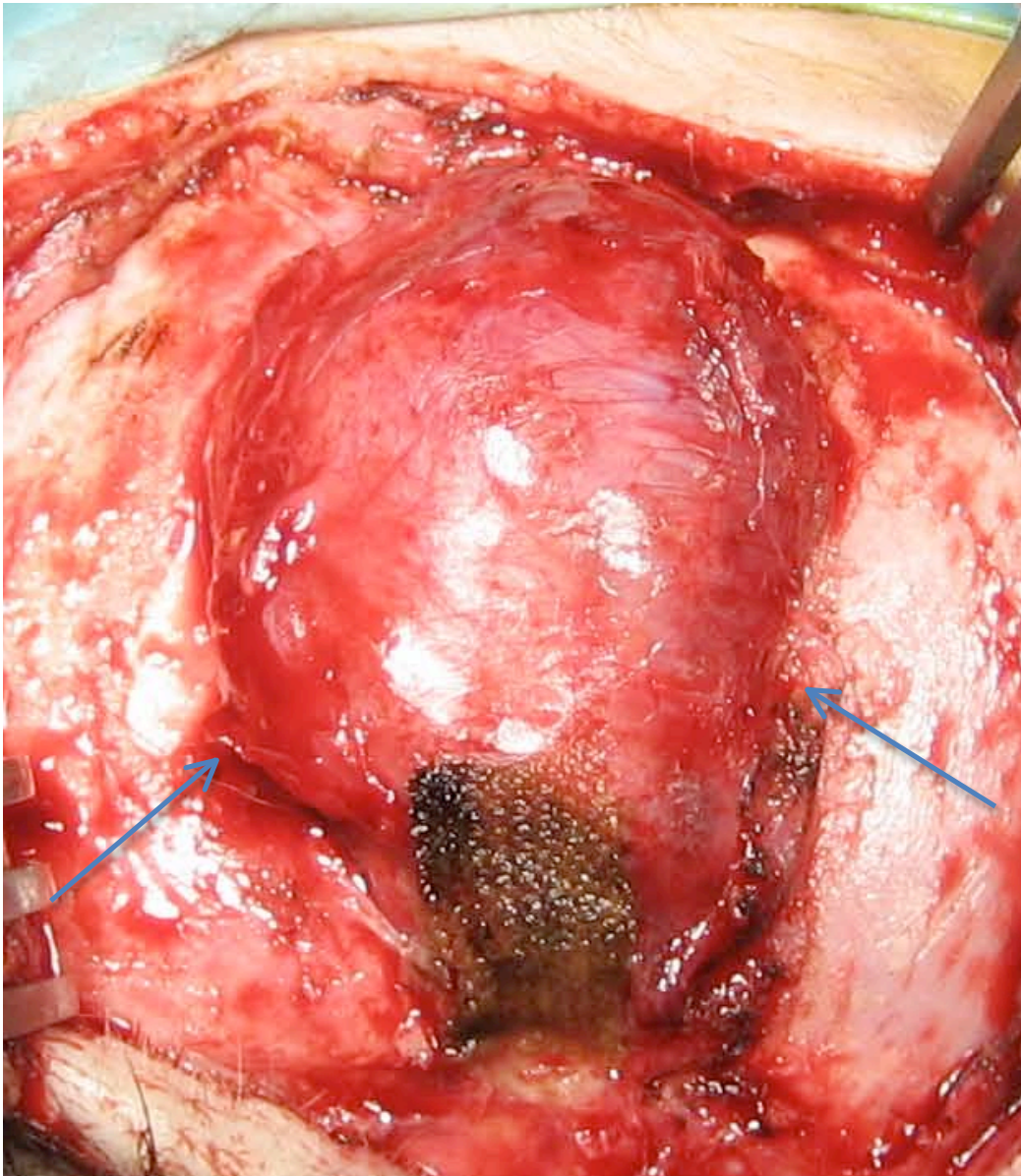
Paciente serie histórica Rash cutáneo eritematoso vésico-papuloso por probable reacción alérgica de contacto (¿electrodos?; obsérvese la flictena circular sobre la región de contacto del mismo)



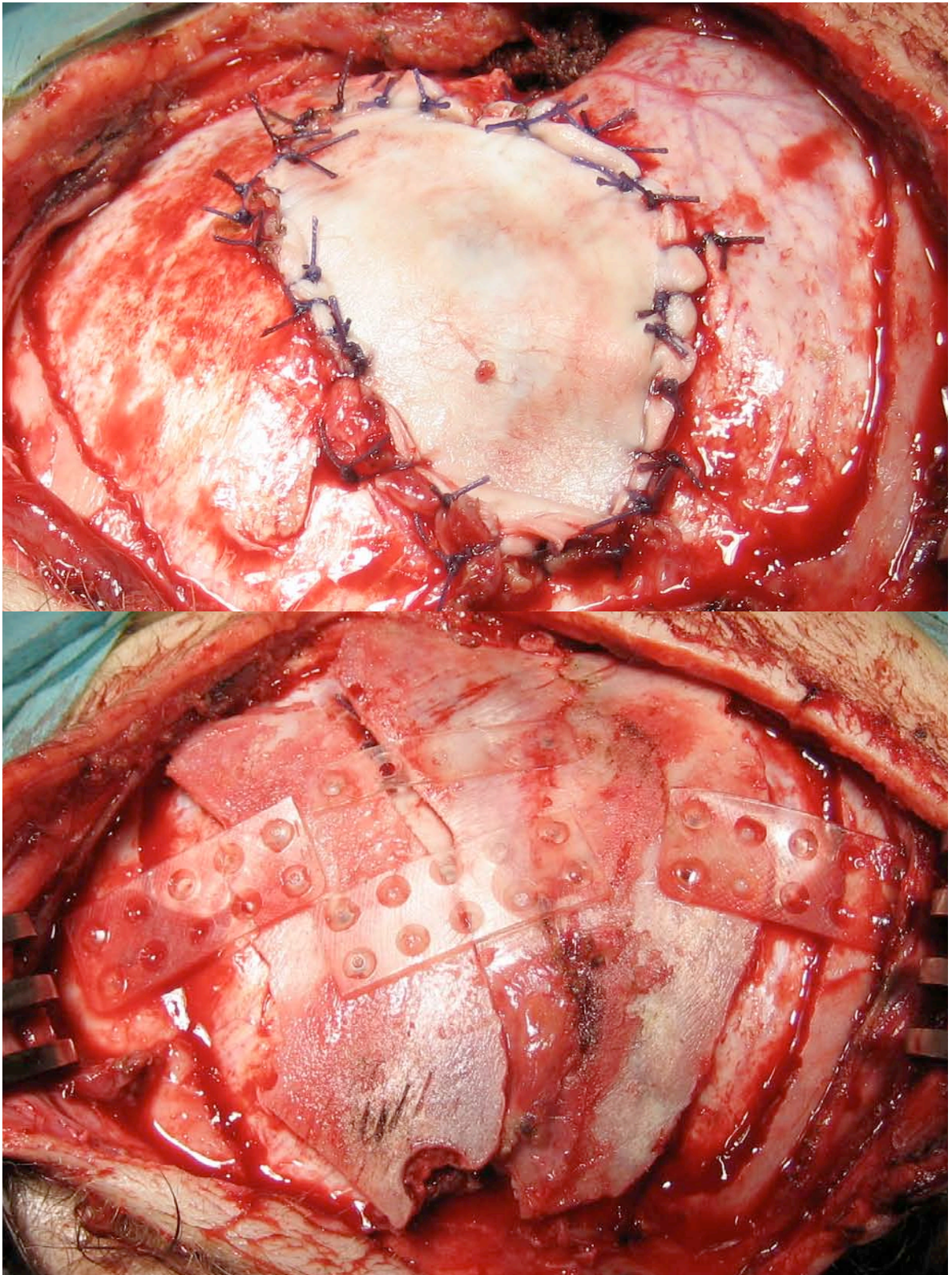
Paciente 9. A. O. J. Craneosinostosis secundaria, tardía, con turricefalia posterior por cierre de suturas escamosas, asterion y ambas lambdoideas. La familia del paciente rehusó reintervención quirúrgica. Está en seguimiento con F/O y RM.

Paciente 45. D.R.P. Fractura evolutiva diagnosticada por exploración a los 3 meses tras la primera intervención.





Aspecto intraoperatorio. Las flechas señalan los bordes diastáticos del hueso frontal



Reparación dural con parche de colágeno tras ampliar los bordes de la craneotomía y osteosíntesis con miniplacas reabsorbibles



Aspecto final al año

